(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) **1-0023680**

(51)[7] **C07D 471/04**; A61K 31/437; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2011-03576
(22) 26/05/2010
(86) PCT/US2010/036198 26/05/2010
(87) WO2010/138588 02/12/2010
(30) 61/181,203 26/05/2009 US
(45) 25/05/2020 386
(43) 25/05/2012 290A
(73) AbbVie Ireland Unlimited Company (BM)
c/o Codan Services Limited, Clarendon House, 2 Church Street, Hamilton, HM11, Bermuda
(72) BRUNCKO, Milan (US); DING, Hong (CN); DOHERTY, George (US); ELMORE, Steven (US); HASVOLD, Lisa (US); HEXAMER, Laura (US); KUNZER, Aaron R. (US); SONG, Xiaohong (CN); SOUERS, Andrew J. (US); SULLIVAN, Gerard (US); TAO, Zhi-Fu (CN); WANG, Gary T. (US); WANG, Le (US); WANG, Xilu (US); WENDT, Michael (US); MANTEI, Robert (US); HANSEN, Todd M. (US)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT N-(PHENYLSULFONYL)BENZAMIT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có tác dụng ức chế hoạt tính của protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình và dược phẩm chứa hợp chất này để điều trị bệnh được biểu hiện bởi protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có tác dụng ức chế hoạt tính của protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình, và dược phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất và dược phẩm theo sáng chế hữu dụng để điều trị bệnh trong đó protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình được biểu hiện.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình có liên quan đến nhiều bệnh. Do đó, trong lĩnh vực điều trị có nhu cầu về các hợp chất ức chế hoạt tính của protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình.

Sự biểu hiện quá mức của protein Bcl-2 liên quan đến sự kháng hóa trị liệu, kết quả lâm sàng, diễn biến của bệnh, chẩn đoán tổng quát hoặc kết hợp của các yếu tố này ở bệnh ung thư và rối loạn hệ miễn dịch khác nhau.

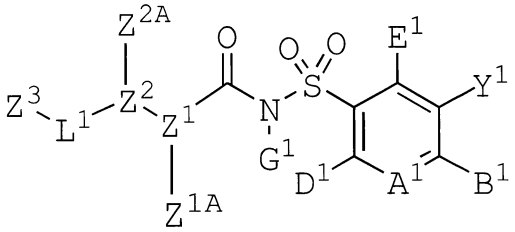
Sự liên quan của protein Bcl-2 trong bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu lympho, u lympho dạng nang, bệnh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

Sự liên quan của protein Bcl-2 trong bệnh tự miễn và bệnh miễn dịch được mô tả trong tài liệu: 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 protein Bcl-2 trong bệnh viêm khớp được bộc lộ trong Đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 60/988,479. Sự liên quan của protein Bcl-2 trong tình trạng thải ghép tủy xương được bộc lộ trong Đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 11/941,196.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đáp ứng những nhu cầu và thiếu hụt trên đây bằng cách cung cấp các hợp chất ức chế hoạt tính của các protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình:

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối được chấp nhận để điều trị bệnh, có thể dùng làm chất ức chế protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình, là hợp chất 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 gắn vào, là nhóm 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 gắn vào, là nhóm 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 gắn vào, là nhóm 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 gắn vào, là nhóm 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 $C(O)OR^{1A}$;

G^1 là H, hoặc C(O)OR;

R là alkyl;

R^1 là R^2, R^3, R^4 hoặc R^5;

R^{1A} là xycloalkyl, xycloalkenyl hoặc xycloalkynyl;

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

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

R^4 là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{4A}; R^{4A} là benzen, heteroaren, 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, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)$-$CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^7$, 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 gắn vào, tạo thành nhóm R^{6C};

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

R^9 là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{9A}; R^{9A} là benzen, heteroaren, 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 R^{10A}; R^{10A} là benzen, heteroaren, 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, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{13A}; R^{13A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{14} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{14A}; R^{14A} là benzen, heteroaren, 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 R^{15A}; R^{15A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

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

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

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

R^{19} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{19A}; R^{19A} là benzen, heteroaren, 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 R^{20A}; R^{20A} là benzen, heteroaren, 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, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{23A}; R^{23A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{24} là heteroaren, nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{24A}; R^{24A} là benzen, heteroaren, 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 R^{25A}; R^{25A} là benzen, heteroaren, 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 nhóm CH_2, CH_2CH_2 hoặc Z^{12A};

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

L^1 là nhóm 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, nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{26A}; R^{26A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

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

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

R^{29} là heteroarylen, nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{29A}; R^{29A} là benzen, heteroaren, 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 R^{30A}; R^{30A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{37} là một liên kết hoặc nhóm 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 độc lập được chọn từ 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;

R^{37B} là alkyl, alkenyl, alkynyl, hoặc R^{37C};

R^{37C} là phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl;

Z^3 là R^{38}, R^{39} hoặc R^{40};

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

R^{39} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{39A}; R^{39A} là benzen, heteroaren, 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 R^{40A}; R^{40A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó gốc R^{26} và R^{27} được thế (tức là nếu Z^{1A} và Z^{2A} là không có mặt) hoặc được thế tiếp (tức là nếu Z^{1A} và Z^{2A} có mặt) bằng nhóm R^{41}, OR^{41} , SR^{41}, $S(O)R^{41}$, SO_2R^{41}, $C(O)R^{41}$, $CO(O)R^{41}$, $OC(O)R^{41}$, $OC(O)OR^{41}$, NHR^{41}, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)R^{41}$, $NR^{41}C(O)R^{41}$, $NHS(O)_2R^{41}$, $NR^{41}S(O)_2R^{41}$, $NHC(O)OR^{41}$, $NR^{41}C(O)OR^{41}$, $NHC(O)NHR^{41}$, $NHC(O)N(R^{41})_2$, $NR^{41}C(O)NHR^{41}$, $NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHR^{41}$, $C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHOR^{41}$, $C(O)NHSO_2R^{41}$, $C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$, SO_2NHR^{41}, $SO_2N(R^{41})_2$, $C(N)NHR^{41}$, hoặc $C(N)N(R^{41})_2$;

R^{41} là heteroaryl, nhóm này được ngưng tụ với nhóm R^{43A}; R^{43A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{43B}; R^{43B} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các gốc vòng E^1 và Y^1 cùng nhau, Y^1 và B^1 cùng nhau, A^2 và B^1 cùng nhau, A^2 và D^1 cùng nhau, R^{1A}, R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}, R^4, R^{4A}, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A}, R^9, R^{9A}, R^{10}, R^{10A}, R^{13}, R^{13A}, R^{14}, R^{14A}, R^{15}, R^{15A}, R^{18}, R^{18A}, R^{19}, R^{19A}, R^{20}, R^{20A}, R^{23}, R^{23A}, R^{24}, R^{24A}, R^{25}, R^{25A}, R^{26}, R^{26A}, R^{27}, R^{27A}, R^{28}, R^{28A}, R^{29}, R^{29A}, R^{30}, R^{30A}, R^{37B}, R^{38}, R^{38A}, R^{39}, R^{39A}, R^{40}, và R^{40A} 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 spiroalkyl, hoặc spiroheteroalkyl;

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

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

R^{59} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{59A}; R^{59A} là benzen, heteroaren, 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 R^{60A}; R^{60A} là benzen, heteroaren, 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, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{63A}; R^{63A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{64} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{64A}; R^{64A} là benzen, heteroaren, 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 R^{65A}; R^{65A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{66} 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 nhóm 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 hoặc I;

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

trong đó gốc vòng R^{57A}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{63}, R^{64}, R^{65}, và R^{67} là 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, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{69A}; R^{69A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

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

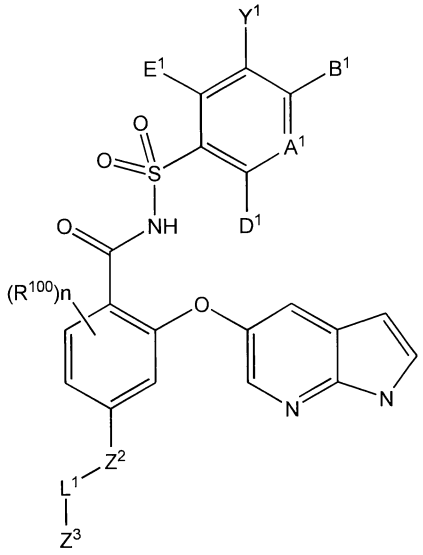
R^{71} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{71A}; R^{71A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{72} 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^{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, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl; và

trong đó các gốc R^{69}, R^{70}, và R^{71} là 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 khác, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối được chấp nhận để điều trị bệnh, có thể dùng làm chất ức chế protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình, hợp chất này có công thức (II):



(II),

hoặc muối được chấp nhận để điều trị bệnh của nó, trong đó;

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

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

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 gắn vào, là nhóm 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 gắn vào, là nhóm 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 gắn vào, là nhóm 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 gắn vào, là nhóm 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, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{2A}; R^{2A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

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

R^4 là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{4A}; R^{4A} là benzen, heteroaren, 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, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)$-$CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^7$, 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 gắn vào, tạo thành nhóm R^{6C};

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

R^9 là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{9A}; R^{9A} là benzen, heteroaren, 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 R^{10A}; R^{10A} là benzen, heteroaren, 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, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{13A}; R^{13A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{14} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{14A}; R^{14A} là benzen, heteroaren, 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 R^{15A}; R^{15A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

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

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

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

R^{19} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{19A}; R^{19A} là benzen, heteroaren, 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 R^{20A}; R^{20A} là benzen, heteroaren, 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, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{23A}; R^{23A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{24} là heteroaren, nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{24A}; R^{24A} là benzen, heteroaren, 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 R^{25A}; R^{25A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

Z^2 là R^{28}, R^{29} hoặc R^{30};

L^1 là nhóm 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, nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{28A}; R^{28A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{29} là heteroarylen, nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{29A}; R^{29A} là benzen, heteroaren, 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 R^{30A}; R^{30A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{37} là một liên kết hoặc nhóm 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 độc lập được chọn từ 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;

R^{37B} là alkyl, alkenyl, alkynyl, hoặc R^{37C};

R^{37C} là phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl;

Z^3 là R^{38}, R^{39} hoặc R^{40};

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

R^{39} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{39A}; R^{39A} là benzen, heteroaren, 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 R^{40A}; R^{40A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các gốc vòng E^1 và Y^1 cùng nhau, Y^1 và B^1 cùng nhau, A^2 và B^1 cùng nhau, A^2 và D^1 cùng nhau, R^{1A}, R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}, R^4, R^{4A}, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A}, R^9, R^{9A}, R^{10}, R^{10A}, R^{13}, R^{13A}, R^{14}, R^{14A}, R^{15}, R^{15A}, R^{18}, R^{18A}, R^{19}, R^{19A}, R^{20}, R^{20A}, R^{23}, R^{23A}, R^{24}, R^{24A}, R^{25}, R^{25A}, R^{26}, R^{26A}, R^{27}, R^{27A}, R^{28}, R^{28A}, R^{29}, R^{29A}, R^{30}, R^{30A}, R^{37B}, R^{38}, R^{38A}, R^{39}, R^{39A}, R^{40}, và R^{40A} 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 spiroalkyl hoặc heterospiroalkyl;

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

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

R^{59} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{59A}; R^{59A} là benzen, heteroaren, 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 R^{60A}; R^{60A} là benzen, heteroaren, 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, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{63A}; R^{63A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{64} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{64A}; R^{64A} là benzen, heteroaren, 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 R^{65A}; R^{65A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{66} 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 nhóm 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 hoặc I;

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

trong đó gốc vòng R^{57A}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{63}, R^{64}, R^{65}, và R^{67} là 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, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{69A}; R^{69A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{70} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{70A}; R^{70A} là benzen, heteroaren, 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 R^{71A}; R^{71A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{72} 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^{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, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl; và

trong đó các gốc R^{69}, R^{70}, và R^{71} là 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, 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, và G^1 là H.

Theo một phương án, 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; G^1 là H, và B^1 là NHR^1.

Theo một phương án, 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; G^1 là H, B^1 là NHR^1; và D^1 là H.

Theo một phương án, 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; G^1 là H, B^1 là NHR^1; D^1 là H; và E^1 là H.

Theo một phương án, 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; G^1 là H, B^1 là NHR^1; D^1 là H; E^1 là H; và Y^1 là NO_2.

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

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-(2-naphtylsulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

Cis-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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

Trans-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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

Trans-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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

Cis-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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

Trans-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-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

5-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)nicotinamit;

N-({5-bromo-6-[(1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(2-morpholin-4-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(3-clo-4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]sulfonyl}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

Cis-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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

Trans-N-{[4-({4-[bis(xyclopropylmetyl)amino]xyclohexyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylbut-2-ynyl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-etynyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

Trans-4-(4-{[8-(4-clophenyl)spiro[4.5]dex-7-en-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

Cis-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[8-(4-clophenyl)spiro[4.5]dex-7-en-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

Trans-4-(4-{[8-(4-clophenyl)spiro[4.5]dex-7-en-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

tert-butyl-3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-nitrophenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat;

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

4-(4-{[8-(4-clophenyl)spiro[4.5]dex-7-en-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-isopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

và muối chấp nhận được để điều trị bệnh, và sản phẩm chuyển hóa của nó.

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

N-({5-bromo-6-[(4-etylmorpholin-3-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-morpholin-4-ylxyclopentyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-morpholin-4-ylxyclopentyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[cis-3-lotetrahydro-2H-pyran-4-yl]piperidin-4-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-ylazetidin-3-yl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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-((trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit;

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-((cis-4-metoxyxyclohexyl)metoxy)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit;

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

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

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

tert-butyl 4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-nitrophenoxy]metyl}-4-flopiperidin-1-carboxylat;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[trans-4-(lometyl)-1-oxetan-3-ylpyrolidin-3-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]azetidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(4-{[(3R)-1-axetylpyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-metoxy-2,2-dimetylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]azetidin-3-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-oxetan-3-ylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(2S)-4,4-dilo-1-oxetan-3-ylpyrolidin-2-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(dilometoxy)benzyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-diloetyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-floetyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-oxetan-3-ylpyrolidin-3-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(dilometoxy)benzyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-tetrahydrofuran-3-ylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-flo-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-[3-(dimetylamino)propoxy]benzyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(*E*)-4-hydroxy-1-adamantyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(*Z*)-4-hydroxy-1-adamantyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({4-[(1S,4S)-bixyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-dihydroxybixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R,4R,5S,6R)-5,6-dihydroxybixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohexa-1,3-dien-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

Trans-N-({5-clo-6-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

Cis-N-({5-clo-6-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

(2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]metyl}morpholin-4-yl)axetic acid;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-(metylsulfonyl)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

etyl 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({4-[(1-tert-butylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

tert-butyl 4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]piperazin-1-carboxylat;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-*N*-({3-(pentaflo-λ^6-sulfanyl)-4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metoxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

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

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

N-[(5-clo-6-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-(xyanometyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetylglycyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2R)-4-(xyanometyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetylglycyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-flo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)-2-metylpropoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(5-clo-6-{[1-(xyanometyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-dimetylglycyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(5-clo-6-{[1-(xyanometyl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

N-[(5-clo-6-{[1-(N,N-dimetylglycyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(2,2-diloetyl)pyrolidin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(xyanometyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-{4-[(4'-clobiphenyl-2-yl)metyl]-4-metoxypiperidin-1-yl}-N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-{4-[(4'-clobiphenyl-2-yl)metyl]-4-metoxypiperidin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-(1,3-diflopropan-2-yl)-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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-(1,3-diflopropan-2-yl)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-isopropyl-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-{4-[(4'-clobiphenyl-2-yl)metyl]-4-flopiperidin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-{4-[(4'-clobiphenyl-2-yl)metyl]-4-flopiperidin-1-yl}-N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-isopropyl-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-(triflometyl)phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-xyanoxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(2,2-diloetyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[1-(1,3-diflopropan-2-yl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(5-clo-6-{[1-(2,2-diloetyl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4,4-diloxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-{[1-(1,3-diflopropan-2-yl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-clo-6-[2-(tetrahydrofuran-2-yl)etoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

N-{[5-clo-6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-flo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(3-clo-4-{[1-(metoxyaxetyl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(3-clo-4-{[1-(N,N-dimetylglycyl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohexyl]metyl}piperidin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-{[6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}benzamit;

N-({5-clo-6-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-xyano-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({6-[(trans-4-metoxyxyclohexyl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({6-[(cis-4-metoxyxyclohexyl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4,4-dilo-1-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperidin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(3-clo-4-{[trans-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({3-[xyclopropyl(1,3-thiazol-5-ylmetyl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-(triflometyl)phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(3-clo-4-{[1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3,5-dilo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(3-clo-4-{[1-(1-metyl-L-prolyl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3,4-dilo-5-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-xyclopropylmorpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperidin-1-yl)-N-{[3-clo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

metyl 2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]metyl}morpholin-4-carboxylat;

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit;

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

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

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

N-[(3-clo-4-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-clo-4-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-diloxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-*N*-[(4-{[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-(oxetan-3-yl)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2R)-4-xyclopropylmorpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2.5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-{[5-clo-6-({4-[xyclopropyl(oxetan-3-yl)amino]xyclohexyl}metoxy)-pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2.5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

2-{[(2-clo-4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-

yloxy)benzoyl]sulfamoyl}phenyl)amino]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit;

(2S)-2-{[(3-clo-5-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}pyridin-2-yl)oxy]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit;

N-[(5-clo-6-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

2-{[(3-clo-5-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}pyridin-2-yl)amino]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit;

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

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

N-[(5-clo-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-hydroxy-5-metylbixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-({5-clo-6-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2.5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-hydroxy-5-metylbixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2.5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-({5-clo-6-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-({5-clo-6-[(cis-1-flo-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-nitro-4-(2-oxaspiro[3.5]non-7-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-bis(lometyl)xyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-({5-clo-6-[(trans-1-flo-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(cis-1-flo-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-xyano-4-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

N-({3-clo-4-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-[(2-xyanoetyl)(xyclopropyl)amino]-1-floxyclohexyl}metoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(2-oxaspiro[3.5]non-7-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyano-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)amino}metyl pivalat;

{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)amino}metyl butyrat;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-{[3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(6-{[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-5-nitropyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(5-xyano-6-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)morpholin-4-carboxamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(5-clo-6-{[1-(1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(6-{[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-5-nitropyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-metoxy-5-metylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-metoxy-5-metylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; và muối chấp nhận được để điều trị bệnh, và sản phẩm chuyển hóa của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất 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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất 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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất cis-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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất trans-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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất N-[(5-clo-6-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất 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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({3-[xyclopropyl(oxetan-3-yl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;or muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-metoxy-5-metylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), hợp chất này là 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)-metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({3-[xyclopropyl(oxetan-3-yl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), hợp chất này là N-[(5-clo-6-{[1-(xyanometyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({3-[xyclopropyl(oxetan-3-yl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), hợp chất này là 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)-metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)-metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({3-[xyclopropyl(oxetan-3-yl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), hợp chất này là 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-nitro-4-({[(3R)-1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpyrolidin-3-yl]metyl}amino)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; 4-

(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-metylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), hợp chất này là:

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metoxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[1-(xyanometyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(5-clo-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-hydroxy-5-metylbixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(6-{[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-5-nitropyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-metoxy-5-metylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất N-[(5-clo-6-{[1-(xyanometyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), hợp chất này là N-[(4-{[(4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metoxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metoxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến 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 tính, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu lympho, u lympho dạng nang, bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch

cầu tủy bào, bệnh u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, bệnh u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc bệnh ung thư lá lách, dược phẩm này chứa tá dược và lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II).

Bản mô tả bộc lộ phương pháp 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 tính, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu lympho, u lympho dạng nang, bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, bệnh u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc bệnh ung thư lá lách ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II).

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp 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 tính, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu lympho, u lympho dạng nang, bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, bệnh u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc bệnh ung thư lá lách ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) và lượng hữu hiệu điều trị của một chất điều trị bổ sung hoặc nhiều hơn một chất điều trị bổ sung.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các gốc khác nhau được thể hiện bằng các ký hiệu (chữ viết hoa có số và/hoặc chữ cái viết lên trên) và có thể được thể hiện cụ thể.

Cần hiểu rằng hóa trị đúng được duy trì đối với tất cả các gốc và tổ hợp của chúng, gốc hóa trị một có nhiều hơn một nguyên tử được vẽ từ trái sang phải và được gắn qua đầu phía trái của chúng, và các gốc hóa trị hai cũng được vẽ từ trái sang phải.

Cũng cần hiểu rằng phương án cụ thể của một gốc thay đổi ở đây có thể là giống hoặc khác với phương án cụ thể khác có cùng một ký hiệu.

Thuật ngữ "alkenyl" như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Thuật ngữ "C_x-C_y alkenyl" dùng để chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon chứa từ x đến y nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "C_3-C_6 alkenyl" dùng để chỉ nhóm alkenyl chứa từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. ví dụ đại diện về alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, buta-2,3-dienyl, etenyl, 2-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, 3-butenyl, 4-pentenyl, 5-hexenyl, 2-heptenyl, 2-metyl-1-heptenyl, và 3-dexenyl.

Thuật ngữ "alkenylen" dùng để chỉ nhóm hóa trị hai thu được từ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Thuật ngữ "C_x-C_y alkenylen" dùng để chỉ nhóm hóa trị hai thu được từ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và chứa x đến y nguyên tử cacbon. ví dụ đại diện về alkenylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -CH=CH- và -CH_2CH=CH-.

Thuật ngữ "alkyl" như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "C_X-C_y alkyl" dùng để chỉ hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa x đến y nguyên tử cacbon. ví dụ, "C_1-C_6 alkyl" dùng để chỉ hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. ví dụ đại diện về alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, 3-metylhexyl, 2,2-dimetylpentyl, 2,3-dimetylpentyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, và n-dexyl.

Thuật ngữ "alkylen" dùng để chỉ nhóm hóa trị hai thu được từ 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" dùng để chỉ nhóm hóa trị hai thu được từ hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ x đến y nguyên tử cacbon. ví dụ, "C_2-C_6 alkylen" dùng để chỉ hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa 2

đến 6 nguyên tử cacbon. ví dụ đại diện về 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 ở đây, dùng để chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Thuật ngữ "C_x-C_y alkynyl" dùng để chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ x đến y nguyên tử cacbon. ví dụ, "C_3-C_6 alkynyl" dùng để chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. ví dụ đại diện về 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 ở đây, dùng để chỉ gốc hóa trị hai thu được từ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon.

Thuật ngữ "aryl" như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ phenyl.

Thuật ngữ "gốc vòng" như được sử dụng ở đây, 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 ở đây, dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon có một vòng hoặc có liên kết cầu. Xycloalkyl có một vòng là hệ vòng cacbon chứa từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, không chứa nguyên tử khác loại và không chứa liên kết đôi. ví dụ về hệ vòng có một vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xycloоctyl. Vòng có một vòng có thể chứa một hoặc hai liên kết cầu alkylen, mỗi liên kết này bao gồm một, hai, hoặc ba nguyên tử cacbon, mỗi nguyên tử liên kết hai nguyên tử cacbon không liền kề của hệ vòng. ví dụ đại diện về hệ vòng xycloalkyl có liên kết cầu này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bixyclo[3.1.1]heptan, bixyclo[2.2.1]heptan, bixyclo[2.2.2]octan, bixyclo[3.2.2]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 có một vòng và có liên kết cầu có thể được gắn với phân tử gốc qua nguyên tử có thể thế bất kỳ chứa trong hệ vòng.

Thuật ngữ "xycloalkenylen," hoặc "xycloalkenyl" hoặc “xycloalken” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon có một vòng hoặc có liên kết cầu. Xycloalkenyl có một vòng có từ 4 đến 10 nguyên tử cacbon và không chứa nguyên tử khác loại. Hệ vòng có 4 cạnh có một liên kết đôi, hệ vòng có 5 hoặc 6 cạnh có một hoặc hai liên kết đôi, hệ vòng có 7 hoặc 8 cạnh có một, hai, hoặc ba liên kết đôi, và hệ vòng có 9 hoặc 10 cạnh có một, hai, ba, hoặc bốn liên kết đôi. ví dụ đại diện về nhóm xycloalkenyl đơn vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, và xyclooctenyl. Vòng xycloalkenyl đơn vòng có thể chứa một hoặc hai liên kết cầu alkylen, mỗi liên kết bao gồm một, hai, hoặc ba nguyên tử cacbon, mỗi nguyên tử liên kết hai nguyên tử cacbon không liền kề của hệ vòng. ví dụ đại diện về nhóm xycloalkenyl có liên kết cầu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 4,5,6,7-tetrahydro-3aH-inden, octahydronaphtalenyl, và 1,6-dihydro-pentalen. Nhóm xycloalkenyl có một vòng và có liên kết cầu có thể được gắn với phân tử gốc qua nguyên tử có thể thế bất kỳ chứa trong hệ vòng.

Thuật ngữ "xycloalkyn," hoặc "xycloalkynyl," hoặc "xycloalkynylen," như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon có một vòng hoặc có liên kết cầu. Nhóm xycloalkynyl có một vòng có 8 hoặc nhiều hơn 8 nguyên tử cacbon, không chứa nguyên tử khác loại, và có một hoặc nhiều liên kết ba. Nhóm xycloalkynyl có một vòng có thể chứa một hoặc hai liên kết cầu alkylen, mỗi liên kết bao gồm một, hai, hoặc ba nguyên tử cacbon, mỗi nguyên tử liên kết hai nguyên tử cacbon không liền kề của hệ vòng. Nhóm xycloalkynyl có một vòng và có liên kết cầu có thể được gắn với phân tử gốc qua nguyên tử có thể thế bất kỳ chứa trong hệ vòng.

Thuật ngữ "heteroaren" hoặc "heteroaryl" hoặc "heteroarylen" như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh được chọn độc lập. Các nhóm heteroaren theo sáng chế được liên kết qua nguyên tử liền kề bất kỳ trong vòng, miễn là duy trì được hóa trị đúng. ví dụ đại diện về heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, furanyl (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, furan-2-yl), imidazolyl (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1H-imidazol-1-yl), isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, 1,3-oxazolyl, pyridinyl (ví dụ, pyridin-4-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl), pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyrolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, 1,3-

thiazolyl, thienyl (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thien-2-yl, thien-3-yl), triazolyl, và triazinyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkan" hoặc "heteroxycloalkyl" hoặc "heteroxycloalkylen" như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ vòng có một vòng hoặc có liên kết cầu có 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S và không chứa liên kết đôi. Heteroxycloalkan có một vòng và có liên kết cầu được liên kết với phân tử gốc qua nguyên tử cacbon có thể thế bất kỳ hoặc nguyên tử nitơ có thể thế bất kỳ chứa trong vòng. Nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh trong dị vòng có thể tùy ý được oxy hóa và nguyên tử nitơ có thể tùy ý được thế bốn bậc. ví dụ đại diện về nhóm heteroxycloalkan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, morpholinyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, dioxolanyl, tetrahydrofuranyl, thiomorpholinyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrothienyl, tetrahydrothiopyranyl, oxetanyl, piperazinyl, imidazolidinyl, azetidin, azepanyl, aziridinyl, diazepanyl, dithiolanyl, dithianyl, isoxazolidinyl, isothiazolidinyl, oxadiazolidinyl, oxazolidinyl, pyrazolidinyl, tetrahydrothienyl, thiadiazolidinyl, thiazolidinyl, thiomorpholinyl, trithianyl, và trithianyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalken" hoặc "heteroxycloalkenyl" hoặc "heteroxycloalkenylen" như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ vòng có một vòng hoặc có liên kết cầu có 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 cạnh chứa 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 có một vòng và có liên kết cầu được liên kết với phân tử gốc qua nguyên tử cacbon có thể thế bất kỳ hoặc nguyên tử nitơ có thể thế bất kỳ chứa trong vòng. Nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh trong dị vòng có thể tùy ý được oxy hóa và nguyên tử nitơ có thể tùy ý được thế bốn bậc. ví dụ đại diện về nhóm heteroxycloalken bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,4,5,6-tetrahydropyridazinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, dihydropyranyl, imidazolinyl, isothiazolinyl, oxadiazolinyl, isoxazolinyl, oxazolinyl, pyranyl, pyrazolinyl, pyrolinyl, thiadiazolinyl, thiazolinyl, và thiopyranyl.

Thuật ngữ "phenyl" như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ gốc hóa trị một được tạo ra bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi benzen.

Thuật ngữ "phenylen" như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ gốc hóa trị hai được tạo ra bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi phenyl.

Thuật ngữ "spiroalkyl" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ alkylen, cả hai đầu của nó được gắn với cùng một nguyên tử cacbon và ví dụ về nhóm này là C_2-spiroalkyl, C_3-spiroalkyl, C_4-spiroalkyl, C_5-spiroalkyl, C_6-spiroalkyl, C_7-spiroalkyl, C_8-spiroalkyl, C_9-spiroalkyl và nhóm tương tự.

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

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

Thuật ngữ "C_2-C_5-spiroalkyl" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ nhóm C_2-spiroalkyl, C_3-spiroalkyl, C_4-spiroalkyl, và C_5-spiroalkyl.

Thuật ngữ "C_2-spiroalkyl" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ nhóm et-1,2-ylen, cả hai đầu của nhóm này thay thế nguyên tử hydro của cùng một nhóm CH_2.

Thuật ngữ "C_3-spiroalkyl" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ nhóm prop-1,3-ylen, cả hai đầu của nhóm này thay thế nguyên tử hydro của cùng một nhóm CH_2.

Thuật ngữ "C_4-spiroalkyl" như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm but-1,4-ylen, cả hai đầu của nhóm này thay thế nguyên tử hydro của cùng một nhóm CH_2.

Thuật ngữ "C_5-spiroalkyl" như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm pent-1,5-ylen, cả hai đầu của nhóm này thay thế nguyên tử hydro của cùng một nhóm CH_2.

Thuật ngữ "C_6-spiroalkyl" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ nhóm hex-1,6-ylen, cả hai đầu của nhóm này thay thế nguyên tử hydro của cùng một nhóm CH_2.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ NH" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ nhóm 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, leuxyl, 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-etoxycacbonylxyclohexyliden, 2-etoxycacbonylxyclopentyliden, 2-axetylxyclohexyliden, 3,3-dimetyl-5-oxyxyclo-hexyliden, diphenylphosphoryl, dibenzylphosphoryl, 5-metyl-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-yl-metyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, và triphenylsilyl.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ C(O)OH" như được sử dụng ở đây 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 ở đây, dùng để chỉ benzyloxycacbonyl, 4-nitrobenzyloxycacbonyl, 4-bromobenzyloxycacbonyl, 4-metoxybenzyloxycacbonyl, 3,4-dimetoxybenzyloxycacbonyl, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl, 1,1-dimetylpropoxycacbonyl, isopropoxycacbonyl, isobutyloxycacbonyl, diphenylmetoxycacbonyl, 2,2,2-tricloetoxycacbonyl, 2,2,2-tribromoetoxycacbonyl, 2-(trimetylsilyl)etoxycacbonyl, 2-(phenylsulfonyl)etoxycacbonyl, 2-

(triphenylphosphonio)etoxycacbonyl, 2-furfuryloxycacbonyl, 1-adamantyloxycacbonyl, vinyloxycacbonyl, alyloxycacbonyl, S-benzylthiocacbonyl, 4-etoxy-1-naphtyloxycacbonyl, 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 chất đồng phân hình học có thể tồn tại trong hợp chất theo sáng chế. Hợp chất theo sáng chế có thể chứa liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc liên kết đôi cacbon-nitơ ở cấu hình E hoặc Z, trong đó thuật ngữ "E" dùng để chỉ các nhóm thế bậc cao hơn trên các phía đối diện của liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc liên kết đôi cacbon-nitơ và thuật ngữ "Z" dùng để chỉ các nhóm thế bậc cao hơn trên cùng một phía của liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc liên kết đôi cacbon-nitơ được xác định theo quy tắc ưu tiên Cahn-Ingold-Prelog. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại dưới dạng hỗn hợp chất đồng phân "E" và "Z". Các nhóm thế quanh nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được gọi là có cấu hình cis hoặc trans. Ngoài ra, sáng chế dự định các chất đồng phân khác nhau và hỗn hợp của chúng do việc loại bỏ các nhóm thế quanh hệ vòng adamantan. Hai nhóm thế quanh một vòng trong hệ vòng adamantan được gọi là có cấu hình tương đối Z hoặc E. ví dụs, see C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2758-2760.

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa nguyên tử cacbon được thế không đối xứng theo cấu hình R hoặc S, trong đó các thuật ngữ "R" và "S" là như được định nghĩa theo tài liệu: the IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Hợp chất có nguyên tử cacbon được thế không đối xứng với lượng bằng nhau của cấu hình R và S là hợp chất

raxemic ở các nguyên tử cacbon này. Các nguyên tử có lượng dư của một cấu hình so với cấu hình còn lại được được gán cấu hình có mặt với lượng cao hơn, tốt hơn là lượng dư khoảng 85%-90%, tốt hơn nữa là lượng dư khoảng 95%-99%, và còn tốt hơn nữa là lượng dư lớn hơn khoảng 99%. Do đó, sáng chế bao gồm hỗn hợp raxemic, chất đồng phân lập thể tương đối và tuyệt đối, và hỗn hợp chất đồng phân lập thể tương đối và tuyệt đối.

Hợp chất được đánh dấu hoặc được làm giàu chất đồng vị

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng được đánh dấu hoặc được làm giàu chất đồng vị chứa một hoặc nhiều nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng được phát hiện nhiều nhất trong tự nhiên. Chất đồng vị có thể là chất đồng vị phóng xạ hoặc chất đồng vị không phóng xạ. Chất 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. Hợp chất chứa các chất đồng vị khác của các nguyên tử này và/hoặc các nguyên tử khác là thuộc phạm vi sáng chế.

Theo một phương án khác, hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị chứa chất đồng vị đoteri (^{2}H), triti (^{3}H) hoặc ^{14}C. Hợp chất theo sáng chế được đánh dấu bằng chất đồng vị có thể được điều chế bằng các phương pháp chung mà chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này đã biết rõ. Hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị này có thể được điều chế một cách thuận tiện bằng cách thực hiện các quy trình được bộc lộ trong phần ví dụ sáng chế được bộc ở đây và các Sơ đồ phản ứng bằng cách sử dụng chất phản ứng được đánh dấu bằng chất đồng vị dễ kiếm thay cho chất phản ứng không được đánh dấu. Trong một số trường hợp, hợp chất có thể được xử lý bằng chất phản ứng được đánh dấu bằng chất đồng vị để trao đổi nguyên tử thông thường với chất đồng vị của nó, ví dụ, hydro có thể trao đổi cho đoteri nhờ tác dụng của axit đoteric như D_2SO_4/D_2O. Ngoài ra, quy trình và hợp chất trung gian tương ứng được bộc lộ, ví dụ trong tài liệu: Lizondo, J et al., *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J *et al., J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al., *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); công bố đơn quốc tế số WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; patent Mỹ số 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; và công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 20090137457;

20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; và 20090082471.

Hợp chất theo sáng chế được đánh dấu bằng chất đồng vị có thể được sử dụng làm chất chuẩn để xác định hiệu quả của chất ức chế Bcl-2 trong thử nghiệm gắn kết. Hợp chất chứa chất đồng vị được sử dụng trong nghiên cứu dược để nghiên cứu sự chuyển hóa in vivo của hợp chất bằng cách đánh giá cơ chế tác dụng và con đường chuyển hóa hợp chất gốc không được đánh dấu bằng chất đồng vị (Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Các nghiên cứu chuyển hóa này là quan trọng trong việc tạo ra thuốc điều trị an toàn và hiệu quả do hoạt chất *in vivo* được sử dụng cho bệnh nhân hoặc do sản phẩm chuyển hóa được tạo ra từ hợp chất gốc được cho 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).

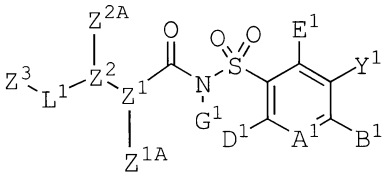
Ngoài ra, dược chất chứa chất đồng vị không có hoạt tính phóng xạ, như dược chất đoteri hóa được gọi là "thuốc nặng" có thể được sử dụng để điều trị bệnh và tình trạng liên quan đến hoạt tính của Bcl-2. Việc làm tăng lượng chất đồng vị có mặt trong hợp chất cao hơn lượng tự nhiên của nó được gọi là việc làm giàu. ví dụ về mức độ làm giàu bao gồm từ 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 100% mol. Việc thay thế tới khoảng 15% nguyên tử thông thường bằng chất đồng vị nặng đã được thực hiện và duy trì trong thời gian vài ngày đến vài tuần ở động vật có vú, bao gồm động vật gặm nhấm và chó, với tác dụng có hại quan sát được rất nhỏ (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 bằng đoteri trong thời gian ngắn với lượng cao tới 15%-23% trong dịch cơ thể người được phát hiện là không gây độc tính (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. trang 125-134; Diabetes Metab. 23: 251 (1997)).

Việc đánh dấu dược chất bằng chất đồng vị ổn định có thể làm thay đổi đặc tính lý-hóa của nó như pKa và độ tan trong lipit. Các tác động và thay đổi này có thể ảnh hưởng đến đáp ứng dược động học của phân tử dược chất nếu việc thay thế chất đồng

vị ảnh hưởng đến vùng liên quan đến tương tác phối tử-thụ thể. Mặc dù một số đặc tính vật lý của phân tử được đánh dấu bằng chất đồng vị ổn định là khác với đặc tính vật lý của phân tử không được đánh dấu, đặc tính hóa học và sinh học là giống nhau, với một ngoại lệ quan trọng là do khối lượng của chất đồng vị nặng tăng lên, liên kết bất kỳ liên quan đến chất đồng vị nặng này và nguyên tử khác sẽ mạnh hơn chính liên kết này giữa chất đồng vị nhẹ và nguyên tử khác đó. Do đó, việc đưa chất đồng vị vào vị trí chuyển hóa hoặc chuyển hóa enzym sẽ làm chậm các phản ứng có thể làm thay đổi profin dược động học hoặc hiệu quả so với hợp chất không được đánh dấu bằng chất đồng vị.

Các nhóm thích hợp của A^1, B^1, D^1, E^1, G^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 độc lập. Các phương án đã được mô tả của sáng chế có thể được kết hợp. Việc kết hợp này được dự định thuộc phạm vi sáng chế. ví dụ, dự định rằng các phương án đối với nhóm A^1, B^1, D^1, E^1, G^1, Y^1, L^1, Z^{1A}, Z^{2A}, Z^1, Z^2, và Z^3 bất kỳ có thể được kết hợp với các phương án đối với nhóm A^1, B^1, D^1, E^1, G^1, Y^1, L^1, Z^{1A}, Z^{2A}, Z^1, Z^2, và Z^3 bất kỳ khác.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối được chấp nhận để điều trị bệnh, có thể dùng làm chất ức chế protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình, 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 gắn vào, là nhóm 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 gắn vào, là nhóm 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 gắn vào, là nhóm 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 gắn vào, là nhóm 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 $C(O)OR^{1A}$;

G^1 là H, hoặc C(O)OR;

R là alkyl;

R^1 là R^2, R^3, R^4 hoặc R^5;

R^{1A} là xycloalkyl, xycloalkenyl hoặc xycloalkynyl;

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

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

R^4 là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{4A}; R^{4A} là benzen, heteroaren, 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, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)$-$CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^7$, 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 gắn vào, tạo thành nhóm R^{6C};

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

R^9 là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{9A}; R^{9A} là benzen, heteroaren, 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 R^{10A}; R^{10A} là benzen, heteroaren, 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, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{13A}; R^{13A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{14} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{14A}; R^{14A} là benzen, heteroaren, 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 R^{15A}; R^{15A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

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

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

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

R^{19} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{19A}; R^{19A} là benzen, heteroaren, 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 R^{20A}; R^{20A} là benzen, heteroaren, 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, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{23A}; R^{23A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{24} là heteroaren, nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{24A}; R^{24A} là benzen, heteroaren, 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 R^{25A}; R^{25A} là benzen, heteroaren, 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 nhóm CH_2, CH_2CH_2 hoặc Z^{12A};

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

L^1 là nhóm 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, nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{26A}; R^{26A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

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

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

R^{29} là heteroarylen, nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{29A}; R^{29A} là benzen, heteroaren, 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 R^{30A}; R^{30A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{37} là một 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 độc lập được chọn từ 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;

R^{37B} là alkyl, alkenyl, alkynyl, hoặc R^{37C};

R^{37C} là phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl;

Z^3 là R^{38}, R^{39} hoặc R^{40};

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

R^{39} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{39A}; R^{39A} là benzen, heteroaren, 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 R^{40A}; R^{40A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các gốc R^{26} và R^{27} được thế (tức là nếu Z^{1A} và Z^{2A} là không có mặt) hoặc được thế tiếp (tức là nếu Z^{1A} và Z^{2A} có mặt) bằng nhóm R^{41}, OR^{41} , SR^{41}, $S(O)R^{41}$, SO_2R^{41}, $C(O)R^{41}$, $CO(O)R^{41}$, $OC(O)R^{41}$, $OC(O)OR^{41}$, NHR^{41}, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)R^{41}$, $NR^{41}C(O)R^{41}$, $NHS(O)_2R^{41}$, $NR^{41}S(O)_2R^{41}$, $NHC(O)OR^{41}$, $NR^{41}C(O)OR^{41}$, $NHC(O)NHR^{41}$, $NHC(O)N(R^{41})_2$, $NR^{41}C(O)NHR^{41}$, $NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHR^{41}$, $C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHOR^{41}$, $C(O)NHSO_2R^{41}$, $C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$, SO_2NHR^{41}, $SO_2N(R^{41})_2$, $C(N)NHR^{41}$, hoặc $C(N)N(R^{41})_2$;

R^{41} là heteroaryl, nhóm này được ngưng tụ với nhóm R^{43A}; R^{43A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{43B}; R^{43B} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các gốc vòng E^1 và Y^1 cùng nhau, Y^1 và B^1 cùng nhau, A^2 và B^1 cùng nhau, A^2 và D^1 cùng nhau, R^{1A}, R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}, R^4, R^{4A}, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A}, R^9, R^{9A}, R^{10}, R^{10A}, R^{13}, R^{13A}, R^{14}, R^{14A}, R^{15}, R^{15A}, R^{18}, R^{18A}, R^{19}, R^{19A}, R^{20}, R^{20A}, R^{23}, R^{23A}, R^{24}, R^{24A}, R^{25}, R^{25A}, R^{26}, R^{26A}, R^{27}, R^{27A}, R^{28}, R^{28A}, R^{29}, R^{29A}, R^{30}, R^{30A}, R^{37B}, R^{38}, R^{38A}, R^{39}, R^{39A}, R^{40}, và R^{40A} 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 spiroalkyl, hoặc spiroheteroalkyl;

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

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

R^{59} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{59A}; R^{59A} là benzen, heteroaren, 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 R^{60A}; R^{60A} là benzen, heteroaren, 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, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{63A}; R^{63A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{64} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{64A}; R^{64A} là benzen, heteroaren, 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 R^{65A}; R^{65A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{66} 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 nhóm 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 hoặc I;

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

trong đó gốc vòng R^{57A}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{63}, R^{64}, R^{65}, và R^{67} là 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, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{69A}; R^{69A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{70} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{70A}; R^{70A} là benzen, heteroaren, 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 R^{71A}; R^{71A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{72} 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^{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, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl; và

trong đó các gốc R^{69}, R^{70}, và R^{71} là 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 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 gắn vào, là nhóm 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 gắn vào, là nhóm 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 gắn vào, là nhóm 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 gắn vào, là nhóm 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 $C(O)OR^{1A}$;

G^1 là H, hoặc C(O)OR;

R là alkyl;

R^1 là R^2, R^3, R^4 hoặc R^5;

R^{1A} là xycloalkyl, xycloalkenyl hoặc xycloalkynyl;

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

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

R^4 là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{4A}; R^{4A} là benzen, heteroaren, 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, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)$-$CH(CH_3)NHR^7$, 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 gắn vào, tạo thành nhóm R^{6C};

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

R^9 là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{9A}; R^{9A} là benzen, heteroaren, 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 R^{10A}; R^{10A} là benzen, heteroaren, 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, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{13A}; R^{13A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{14} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{14A}; R^{14A} là benzen, heteroaren, 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 R^{15A}; R^{15A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

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

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

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

R^{19} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{19A}; R^{19A} là benzen, heteroaren, 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 R^{20A}; R^{20A} là benzen, heteroaren, 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, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{23A}; R^{23A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{24} là heteroaren, nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{24A}; R^{24A} là benzen, heteroaren, 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 R^{25A}; R^{25A} là benzen, heteroaren, 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 nhóm CH_2, CH_2CH_2 hoặc Z^{12A};

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

L^1 là nhóm 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, nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{26A}; R^{26A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

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

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

R^{29} là heteroarylen, nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{29A}; R^{29A} là benzen, heteroaren, 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 R^{30A}; R^{30A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{37} là một 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 độc lập được chọn từ 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;

R^{37B} là alkyl, alkenyl, alkynyl, hoặc R^{37C};

R^{37C} là phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl;

Z^3 là R^{38}, R^{39} hoặc R^{40};

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

R^{39} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{39A}; R^{39A} là benzen, heteroaren, 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 R^{40A}; R^{40A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các gốc R^{26} và R^{27} được thế (tức là nếu Z^{1A} và Z^{2A} là không có mặt) hoặc được thế tiếp (tức là nếu Z^{1A} và Z^{2A} có mặt) bằng nhóm R^{41}, OR^{41} , SR^{41}, $S(O)R^{41}$, SO_2R^{41}, $C(O)R^{41}$, $CO(O)R^{41}$, $OC(O)R^{41}$, $OC(O)OR^{41}$, NHR^{41}, $N(R^{41})_2$,

$NHC(O)R^{41}$, $NR^{41}C(O)R^{41}$, $NHS(O)_2R^{41}$, $NR^{41}S(O)_2R^{41}$, $NHC(O)OR^{41}$, $NR^{41}C(O)OR^{41}$, $NHC(O)NHR^{41}$, $NHC(O)N(R^{41})_2$, $NR^{41}C(O)NHR^{41}$, $NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHR^{41}$, $C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHOR^{41}$, $C(O)NHSO_2R^{41}$, $C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$, SO_2NHR^{41}, $SO_2N(R^{41})_2$, $C(N)NHR^{41}$, hoặc $C(N)N(R^{41})_2$;

R^{41} là heteroaryl, nhóm này được ngưng tụ với nhóm R^{43A}; R^{43A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; nhóm này không được ngưng tụ;

trong đó các gốc vòng E^1 và Y^1 cùng nhau, Y^1 và B^1 cùng nhau, A^2 và B^1 cùng nhau, A^2 và D^1 cùng nhau, R^{1A}, R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}, R^4, R^{4A}, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A}, R^9, R^{9A}, R^{10}, R^{10A}, R^{13}, R^{13A}, R^{14}, R^{14A}, R^{15}, R^{15A}, R^{18}, R^{18A}, R^{19}, R^{19A}, R^{20}, R^{20A}, R^{23}, R^{23A}, R^{24}, R^{24A}, R^{25}, R^{25A}, R^{26}, R^{26A}, R^{27}, R^{27A}, R^{28}, R^{28A}, R^{29}, R^{29A}, R^{30}, R^{30A}, R^{37B}, R^{38}, R^{38A}, R^{39}, R^{39A}, R^{40},and R^{40A} 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 spiroalkyl, hoặc spiroheteroalkyl;

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

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

R^{59} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{59A}; R^{59A} là benzen, heteroaren, 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 R^{60A}; R^{60A} là benzen, heteroaren, 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, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{63A}; R^{63A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{64} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{64A}; R^{64A} là benzen, heteroaren, 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 R^{65A}; R^{65A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{66} 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 nhóm 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 hoặc I;

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

trong đó gốc vòng R^{57A}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{63}, R^{64}, R^{65}, và R^{67} là 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, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{69A}; R^{69A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{70} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{70A}; R^{70A} là benzen, heteroaren, 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 R^{71A}; R^{71A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{72} 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^{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, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl; và

trong đó các gốc R^{69}, R^{70}, và R^{71} là 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 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 gắn vào, là nhóm 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 gắn vào, là nhóm 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 gắn vào, là nhóm 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 gắn vào, là nhóm 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 $C(O)OR^{1A}$;

G^1 là H, hoặc C(O)OR;

R là alkyl;

R^1 là R^2, R^3, R^4 hoặc R^5;

R^{1A} là xycloalkyl, xycloalkenyl hoặc xycloalkynyl;

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

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

R^4 là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{4A}; R^{4A} là benzen, heteroaren, 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, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$,

$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^7$, 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 gắn vào, tạo thành nhóm R^{6C};

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

R^9 là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{9A}; R^{9A} là benzen, heteroaren, 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 R^{10A}; R^{10A} là benzen, heteroaren, 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, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{13A}; R^{13A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{14} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{14A}; R^{14A} là benzen, heteroaren, 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 R^{15A}; R^{15A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

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

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

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

R^{19} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{19A}; R^{19A} là benzen, heteroaren, 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 R^{20A}; R^{20A} là benzen, heteroaren, 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, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{23A}; R^{23A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{24} là heteroaren, nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{24A}; R^{24A} là benzen, heteroaren, 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 R^{25A}; R^{25A} là benzen, heteroaren, 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 nhóm CH_2, CH_2CH_2 hoặc Z^{12A};

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

L^1 là nhóm 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, nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{26A}; R^{26A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

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

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

R^{29} là heteroarylen, nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{29A}; R^{29A} là benzen, heteroaren, 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 R^{30A}; R^{30A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{37} là một 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 độc lập được chọn từ 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;

R^{37B} là alkyl, alkenyl, alkynyl, hoặc R^{37C};

R^{37C} là phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl;

Z^3 là R^{38}, R^{39} hoặc R^{40};

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

R^{39} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{39A}; R^{39A} là benzen, heteroaren, 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 R^{40A}; R^{40A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các gốc R^{26} và R^{27} được thế (tức là nếu Z^{1A} và Z^{2A} là không có mặt) hoặc được thế tiếp (tức là nếu Z^{1A} và Z^{2A} có mặt) bằng nhóm R^{41}, OR^{41} , SR^{41}, $S(O)R^{41}$, SO_2R^{41}, $C(O)R^{41}$, $CO(O)R^{41}$, $OC(O)R^{41}$, $OC(O)OR^{41}$, NHR^{41}, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)R^{41}$, $NR^{41}C(O)R^{41}$, $NHS(O)_2R^{41}$, $NR^{41}S(O)_2R^{41}$, $NHC(O)OR^{41}$, $NR^{41}C(O)OR^{41}$, $NHC(O)NHR^{41}$, $NHC(O)N(R^{41})_2$, $NR^{41}C(O)NHR^{41}$, $NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHR^{41}$, $C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHOR^{41}$, $C(O)NHSO_2R^{41}$, $C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$, SO_2NHR^{41}, $SO_2N(R^{41})_2$, $C(N)NHR^{41}$, hoặc $C(N)N(R^{41})_2$;

R^{41} là heteroaryl, nhóm này được ngưng tụ với nhóm R^{43A}; R^{43A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; nhóm này được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{43B}; R^{43B} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các gốc vòng E^1 và Y^1 cùng nhau, Y^1 và B^1 cùng nhau, A^2 và B^1 cùng nhau, A^2 và D^1 cùng nhau, R^{1A}, R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}, R^4, R^{4A}, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A}, R^9, R^{9A}, R^{10}, R^{10A}, R^{13}, R^{13A}, R^{14}, R^{14A}, R^{15}, R^{15A}, R^{18}, R^{18A}, R^{19}, R^{19A}, R^{20}, R^{20A}, R^{23}, R^{23A}, R^{24}, R^{24A}, R^{25}, R^{25A}, R^{26}, R^{26A}, R^{27}, R^{27A}, R^{28}, R^{28A}, R^{29}, R^{29A}, R^{30}, R^{30A}, R^{37B}, R^{38}, R^{38A}, R^{39}, R^{39A}, R^{40}, và R^{40A} 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 spiroalkyl, hoặc spiroheteroalkyl;

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

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

R^{59} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{59A}; R^{59A} là benzen, heteroaren, 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 R^{60A}; R^{60A} là benzen, heteroaren, 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, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{63A}; R^{63A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{64} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{64A}; R^{64A} là benzen, heteroaren, 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 R^{65A}; R^{65A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{66} 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 nhóm 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 hoặc I;

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

trong đó gốc vòng R^{57A}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{63}, R^{64}, R^{65}, và R^{67} là 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, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{69A}; R^{69A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{70} là heteroaryl, không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{70A}; R^{70A} là benzen, heteroaren, 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 R^{71A}; R^{71A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{72} 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^{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, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl; và

trong đó các gốc R^{69}, R^{70}, và R^{71} là 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 công thức (I), A^1 là N, và G^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là $C(A^2)$ và G^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H, F, Cl, Br, hoặc I; và G^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và G^1 là H.

Theo một phương án của công thức (I), B^1 là R^1, OR^1, NHR^1, $NHC(O)R^1$, F, Cl, Br, hoặc I. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1, và G^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1, và G^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là Cl; và G^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là R^1; và G^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là N; B^1 là NHR^1; và G^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là N; B^1 là OR^1; và G^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là N; B^1 là Cl; và G^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là N; B^1 là R^1; và G^1 là H.

Theo một phương án của công thức (I), D^1 là H hoặc Cl. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; D^1 là H; và G^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; D^1 là Cl; và G^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1; D^1 là H; và G^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là Cl; D^1 là H; và G^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là R^1; D^1 là H; và G^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là N; B^1 là NHR^1; D^1 là H; và G^1 là H. Theo một phương án khác của công thức

(I), A^1 là N; B^1 là NHR^1; D^1 là Cl; và G^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là N; B^1 là OR^1; D^1 là H; và G^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là N; B^1 là Cl; D^1 là H; và G^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là N; B^1 là R^1; D^1 là H; và G^1 là H.

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

Theo một phương án của công thức (I), Y^1 là H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}, hoặc $C(O)NH_2$. Theo một phương án khác của công thức (I), Y^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), Y^1 là CN. Theo một phương án khác của công thức (I), Y^1 là F, Cl, Br, hoặc I. Theo một phương án khác của công thức (I), Y^1 là CF_3. Theo một phương án khác của công thức (I), Y^1 là SR^{17}. Theo một phương án khác của công thức (I), Y^1 là OR^{17}. Theo một phương án khác của công thức (I), Y^1 là NO_2. Theo một phương án khác của công thức (I), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (I), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (I), Y^1 là R^{17}; trong đó R^{17} là alkynyl. Theo một phương án khác của 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; G^1 là H; và Y^1 là NO_2 hoặc SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl hoặc alkynyl. Theo một phương án khác của 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; G^1 là H; và Y^1 là NO_2. Theo một phương án khác của 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; G^1 là H; và Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl được thế bằng ba nhóm F. Theo một phương án khác của

công thức (I), A^1 là N; B^1 là NHR^1; D^1 là H; E^1 là H; G^1 là H; và Y^1 là NO_2 hoặc SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl hoặc alkynyl. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là N; B^1 là NHR^1; D^1 là H; E^1 là H; G^1 là H; và Y^1 là NO_2. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là N; B^1 là NHR^1; D^1 là H; E^1 là H; G^1 là H; và Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl được thế bằng ba nhóm F.

Theo một phương án của công thức (I), G^1 là H; A^1 là N hoặc $C(A^2)$; và A^2 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), G^1 là H; A^1 là N hoặc $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là NHR^1. Theo một phương án khác của công thức (I), G^1 là H; A^1 là N hoặc $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), G^1 là H; A^1 là N hoặc $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (I), G^1 là H; A^1 là N hoặc $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; D^1 là H; E^1 là H; và Y^1 là NO_2.

Theo một phương án của công thức (I), Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm benzen. Theo một phương án khác của công thức (I), Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm heteroaren. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2, G^1, E^1, và D^1 độc lập được chọn từ H; và Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm benzen. Theo một phương án khác của công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2, G^1, E^1, và D^1 độc lập được chọn từ H; và Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm heteroaren.

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

Theo một phương án của công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó R^4 là không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng R^{57} hoặc $N(R^{57})_2$. Theo một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 một phương án khác của 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. Theo một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 hoặc được thế bằng R^{62}. Theo một phương án khác của 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}; R^{57} là R^{61}; và R^{61} là alkyl không được thế hoặc được thế bằng R^{62}; R^{62} là R^{65}; và R^{65} là xycloalkyl. Theo một phương án khác của 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}; R^{57} là R^{61}; và R^{61} là alkyl được thế bằng R^{62}; R^{62} là R^{65}; và R^{65} là xyclopropyl.

Theo một phương án của công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó R^4 là không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng R^{57}. Theo một phương án khác của công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng R^{57}; và R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}. Theo một phương án khác của công thức (I), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}; R^{60} là heteroxycloalkyl; và R^{61} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (I), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng

piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là heteroxycloalkyl; trong đó heteroxycloalkyl là tetrahydropyranyl. Theo một phương án khác của công thức (I), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là metyl. Theo một phương án khác của công thức (I), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng $C(O)OR^{57}$; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là metyl.

Theo một phương án của công thức (I), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl không được thế hoặc được thế. Theo một phương án của công thức (I), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl không được thế hoặc được thế bằng R^7, OR^7, OH, CN, hoặc F. Theo một phương án khác của công thức (I), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl được thế bằng R^7, OR^7, NHR^7, hoặc $N(R^7)_2$.

Theo một phương án của công thức (I), R^7 là R^8, R^9, R^{10} hoặc R^{11} các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (I), R^7 là R^8 không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (I), R^7 là R^9 không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (I), R^7 là R^{10} không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (I), R^7 là R^{11} không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây.

Theo một phương án của công thức (I), R^8 là phenyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây.

Theo một phương án của công thức (I), R^9 là heteroaryl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (I), R^9 là furanyl; nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (I), R^9 là furanyl; nhóm này không được thế.

Theo một phương án của công thức (I), R^{10} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, heteroxycloalkyl, các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (I), R^{10} là heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (I), R^{10} là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, dioxanyl, oxetanyl, piperdinyl, hoặc pyrolidinyl, các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương

án khác của công thức (I), R^{10} là tetrahydropyranyl; các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (I), R^{10} là morpholinyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (I), R^{10} là xycloalkyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (I), R^{10} là xycloalkyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (I), R^{10} là xyclohexyl, xyclopropyl, xyclobutyl, hoặc bixyclo[2.2.1]heptanyl, không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (I), R^{10} là heteroxycloalkyl, nhóm này được ngưng tụ với nhóm R^{10A}; và R^{10A} là heteroaren. Theo một phương án khác của công thức (I), R^{10} là 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridinyl.

Theo một phương án của công thức (I), R^{11} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (I), R^{11} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (I), R^{11} là metyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (I), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (I), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng R^{12}, OR^{12}, hoặc CF_3. Theo một phương án khác của công thức (I), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng OR^{12}, R^{12} là R^{16}; và R^{16} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (I), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng CF_3. Theo một phương án khác của công thức (I), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng R^{12}; R^{12} là R^{14}; và R^{14} là heteroaryl.

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

A^2 là H, F, Br, I, hoặc Cl;

B^1 là R^1, OR^1, NHR^1, $NHC(O)R^1$, F, Br, I hoặc Cl;

D^1 là H, F, Br, I, hoặc Cl;

E^1 là H; và

Y^1 là H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}, hoặc $C(O)NH_2$; hoặc

Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm benzen, heteroaren, hoặc heteroxycloalken; và

A^2, D^1, và E^1 độc lập được chọn từ H;

G^1 là H, hoặc C(O)OR;

R là alkyl;

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, NHR^7, $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br hoặc I;

R^7 là R^8, R^9, R^{10}, hoặc R^{11};

R^8 là phenyl;

R^9 là heteroaryl;

R^{10} là xycloalkyl, xycloalkenyl, hoặc heteroxycloalkyl; mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{10A}, R^{10A} là heteroaren;

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 R^{12}, OR^{12} hoặc CF_3;

R^{12} là R^{14} hoặc R^{16};

R^{14} là heteroaryl;

R^{16} là alkyl;

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 R^{22}, F, Cl, Br hoặc I;

R^{22} là R^{25};

R^{25} là heteroxycloalkyl;

Z^1 là R^{26};

Z^2 là R^{30};

Z^{1A} và Z^{2A} đều không có mặt;

L^1 là nhóm R^{37};

R^{26} là phenylen;

R^{30} là heteroxycloalkylen;

R^{37} là R^{37A};

R^{37A} là alkylen;

Z^3 là R^{38}, hoặc R^{40};

R^{38} là phenyl;

R^{40} là xycloalkyl, xycloalkenyl, hoặc heteroxycloalkenyl;

trong đó gốc được thể hiện bằng R^{26} được thế bằng OR^{41};

R^{41} là heteroaryl, nhóm này được ngưng tụ với nhóm R^{43A}; R^{43A} là heteroaren; nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen;

trong đó các gốc vòng được thể hiện bằng Y^1 và B^1 cùng nhau, R^4, R^8, R^{10}, R^{25}, R^{30}, R^{38}, và R^{40} 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}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$,$C(O)N(R^{57})_2$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, OH, CN, (O), F, Cl, Br hoặc I;

R^{57A} là spiroalkyl, hoặc spiroheteroalkyl;

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

R^{58} là phenyl;

R^{59} là heteroaryl;

R^{60} là xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl;

R^{61} là alkyl 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)OH, CN, F, Cl, Br hoặc I;

R^{62} là R^{65}, hoặc R^{66};

R^{65} là xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl;

R^{66} là alkyl không được thế hoặc được thế bằng OR^{67};

R^{67} là alkyl;

trong đó gốc vòng R^{57A}, R^{58}, và R^{60} là 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, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm F.

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

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

2-(9H-carbazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(9H-carbazol-4-yloxy)-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;

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-(2-naphtylsulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

cis-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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

trans-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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

trans-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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

Cis-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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

trans-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-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

5-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)nicotinamit;

N-({5-bromo-6-[(1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(2-morpholin-4-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(3-clo-4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]sulfonyl}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

cis-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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

trans-N-{[4-({4-[bis(xyclopropylmetyl)amino]xyclohexyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylbut-2-ynyl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-etynyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

trans-4-(4-{[8-(4-clophenyl)spiro[4.5]dex-7-en-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

cis-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[8-(4-clophenyl)spiro[4.5]dex-7-en-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

trans-4-(4-{[8-(4-clophenyl)spiro[4.5]dex-7-en-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

tert-butyl 3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-nitrophenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat;

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

4-(4-{[8-(4-clophenyl)spiro[4.5]dex-7-en-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-isopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

và muối chấp nhận được để điều trị bệnh, và sản phẩm chuyển hóa của chúng.

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

N-({5-bromo-6-[(4-etylmorpholin-3-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-morpholin-4-ylxyclopentyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-morpholin-4-ylxyclopentyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[cis-3-lotetrahydro-2H-pyran-4-yl]piperidin-4-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-ylazetidin-3-yl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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-((trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit;

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-((cis-4-metoxyxyclohexyl)metoxy)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit;

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

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

trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

tert-butyl 4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-nitrophenoxy]metyl}-4-flopiperidin-1-carboxylat;

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

trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[4-(4-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperazin-1-yl)xyclohexyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[trans-4-(lometyl)-1-oxetan-3-ylpyrolidin-3-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]azetidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(4-{[(3R)-1-axetylpyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-metoxy-2,2-dimetylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]azetidin-3-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-oxetan-3-ylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(2S)-4,4-dilo-1-oxetan-3-ylpyrolidin-2-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(dilometoxy)benzyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-diloetyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-floetyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-oxetan-3-ylpyrolidin-3-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(dilometoxy)benzyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-tetrahydrofuran-3-ylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-flo-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-[3-(dimetylamino)propoxy]benzyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(*E*)-4-hydroxy-1-adamantyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(*Z*)-4-hydroxy-1-adamantyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({4-[(1S,4S)-bixyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-dihydroxybixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R,4R,5S,6R)-5,6-dihydroxybixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohexa-1,3-dien-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

Trans-N-({5-clo-6-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

Cis-N-({5-clo-6-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

axit (2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]metyl}morpholin-4-yl)axetic;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-(metylsulfonyl)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}-sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

etyl 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-[(triflometyl)-sulfonyl]phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({4-[(1-tert-butylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}-sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

tert-butyl 4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]piperazin-1-carboxylat;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-*N*-({3-(pentaflo-λ^6-sulfanyl)-4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metoxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

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

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

N-[(5-clo-6-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-(xyanometyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2R)-4-(xyanometyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-flo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)-2-metylpropoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(5-clo-6-{[1-(xyanometyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-dimetylglyxyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(5-clo-6-{[1-(xyanometyl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

N-[(5-clo-6-{[1-(N,N-dimetylglyxyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(2,2-diloetyl)pyrolidin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(xyanometyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-{4-[(4'-clobiphenyl-2-yl)metyl]-4-metoxypiperidin-1-yl}-N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-{4-[(4'-clobiphenyl-2-yl)metyl]-4-metoxypiperidin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-(1,3-diflopropan-2-yl)-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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-(1,3-diflopropan-2-yl)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-isopropyl-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-{4-[(4'-clobiphenyl-2-yl)metyl]-4-flopiperidin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-{4-[(4'-clobiphenyl-2-yl)metyl]-4-flopiperidin-1-yl}-N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-isopropyl-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-(triflometyl)phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-xyanoxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(2,2-diloetyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[1-(1,3-diflopropan-2-yl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(5-clo-6-{[1-(2,2-diloetyl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4,4-diloxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-{[1-(1,3-diflopropan-2-yl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-clo-6-[2-(tetrahydrofuran-2-yl)etoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

N-{[5-clo-6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-flo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(3-clo-4-{[1-(metoxyaxetyl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(3-clo-4-{[1-(N,N-dimetylglyxyl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohexyl]metyl}piperidin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-{[6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}benzamit;

N-({5-clo-6-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-xyano-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({6-[(trans-4-metoxyxyclohexyl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({6-[(cis-4-metoxyxyclohexyl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4,4-dilo-1-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperidin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(3-clo-4-{[trans-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({3-[xyclopropyl(1,3-thiazol-5-ylmetyl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-(triflometyl)phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(3-clo-4-{[1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3,5-dilo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(3-clo-4-{[1-(1-metyl-L-prolyl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3,4-dilo-5-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-xyclopropylmorpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperidin-1-yl)-N-{[3-clo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

metyl 2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]metyl}morpholin-4-carboxylat;

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit;

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

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

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

N-[(3-clo-4-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-clo-4-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-diloxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-*N*-[(4-{[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-(oxetan-3-yl)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2R)-4-xyclopropylmorpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2.5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-{[5-clo-6-({4-[xyclopropyl(oxetan-3-yl)amino]xyclohexyl}metoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2.5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

2-{[(2-clo-4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-phenyl)amino]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit;

(2S)-2-{[(3-clo-5-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-pyridin-2-yl)oxy]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit;

N-[(5-clo-6-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

2-{[(3-clo-5-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-pyridin-2-yl)amino]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit;

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

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

N-[(5-clo-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-hydroxy-5-metylbixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-({5-clo-6-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2.5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-hydroxy-5-metylbixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2.5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-({5-clo-6-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-({5-clo-6-[(cis-1-flo-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-nitro-4-(2-oxaspiro[3.5]non-7-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-bis(lometyl)xyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-({5-clo-6-[(trans-1-flo-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(cis-1-flo-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-xyano-4-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

N-({3-clo-4-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-[(2-xyanoetyl)(xyclopropyl)amino]-1-floxyclohexyl}metoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(2-oxaspiro[3.5]non-7-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyano-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)amino}metyl pivalat;

{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)amino}metyl butyrat;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-{[3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(6-{[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-5-nitropyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(5-xyano-6-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)morpholin-4-carboxamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(5-clo-6-{[1-(1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(6-{[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-5-nitropyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-metoxy-5-metylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]-amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-metoxy-5-metylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; và muối chấp nhận được để điều trị bệnh, và sản phẩm chuyển hóa của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất 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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; và muối chấp nhận được để điều trị bệnh, và sản phẩm chuyển hóa của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất 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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; và muối chấp nhận được để điều trị bệnh, và sản phẩm chuyển hóa của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất cis-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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; và muối chấp nhận được để điều trị bệnh, và sản phẩm chuyển hóa của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất trans-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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; và muối chấp nhận được để điều trị bệnh, và sản phẩm chuyển hóa của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; và muối chấp nhận được để điều trị bệnh, và sản phẩm chuyển hóa của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất N-[(5-clo-6-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-hydroxy-4-

metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất 4-[4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}($^2H_8$)piperazin-1-yl]-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất 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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({3-[xyclopropyl(oxetan-3-yl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-metoxy-5-metylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), hợp chất này là 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-

b]pyridin-5-yloxy)benzamit; 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({3-[xyclopropyl(oxetan-3-yl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), hợp chất này là N-[(5-clo-6-{[1-(xyanometyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({3-[xyclopropyl(oxetan-3-yl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), hợp chất này là 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({3-[xyclopropyl(oxetan-3-yl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), hợp chất này là 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-nitro-4-({[(3R)-1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpyrolidin-3-yl]metyl}amino)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-metylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), hợp chất này là 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metoxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[1-(xyanometyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(5-clo-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-hydroxy-5-metylbixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(6-{[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-5-nitropyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

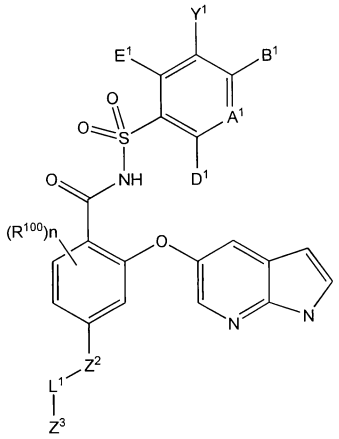
4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-metoxy-5-metylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất N-[(5-clo-6-{[1-(xyanometyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), hợp chất này là N-[(4-{[(4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metoxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metoxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II):



(II)

và muối chấp nhận được để điều trị bệnh, và sản phẩm 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 xác định ở đây đối với công thức (II); n bằng 0, 1, 2, hoặc 3; thể hiện số nhóm thế trên Z^1; và R^{100} là như được mô tả đối với các nhóm thế trên nhóm R^{26}.

Theo một phương án của công thức (II), n bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án khác của công thức (II), n bằng 0.

Theo một phương án của công thức (II), A^1 là N. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là $C(A^2)$. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H, F, Cl, Br, hoặc I. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H.

Theo một phương án của công thức (II), B^1 là R^1, OR^1, NHR^1, $NHC(O)R^1$, F, Cl, Br, hoặc I. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là NHR^1. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là OR^1. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là R^1. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là N; và B^1 là NHR^1. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là N; và B^1 là OR^1. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là N; và B^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là N; và B^1 là R^1.

Theo một phương án của công thức (II), D^1 là H hoặc Cl. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; và D^1 là Cl. Theo một phương án khác của 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 khác của công thức (II), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là Cl; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là R^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là N; B^1 là NHR^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là N; B^1 là NHR^1; và D^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là N; B^1 là OR^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là N; B^1 là Cl; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là N; B^1 là R^1; và D^1 là H.

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

Cl. Theo một phương án khác của công thức (II), 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 khác của công thức (II), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là Cl; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là R^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là N; B^1 là NHR^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là N; B^1 là NHR^1; E^1 là H; và D^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là N; B^1 là OR^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là N; B^1 là Cl; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là N; B^1 là R^1; D^1 là H; và E^1 là H.

Theo một phương án của công thức (II), Y^1 là H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}, hoặc $C(O)NH_2$. Theo một phương án khác của công thức (II), Y^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (II), Y^1 là CN. Theo một phương án khác của công thức (II), Y^1 là F, Cl, Br, hoặc I. Theo một phương án khác của công thức (II), Y^1 là CF_3. Theo một phương án khác của công thức (II), Y^1 là SR^{17}. Theo một phương án khác của công thức (II), Y^1 là OR^{17}. Theo một phương án khác của công thức (II), Y^1 là NO_2. Theo một phương án khác của công thức (II), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (II), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (II), Y^1 là R^{17}; trong đó R^{17} là alkynyl. Theo một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 nhóm F. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là N; 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 một phương án khác của công thức (II), A^1 là N; B^1 là NHR^1; D^1 là H; E^1 là H; và Y^1 là NO_2. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là N; 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 nhóm F.

Theo một phương án của công thức (II), G^1 là H; A^1 là N hoặc $C(A^2)$; và A^2 là H. Theo một phương án khác của công thức (II), G^1 là H; A^1 là N hoặc $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là NHR^1. Theo một phương án khác của công thức (II), G^1 là H; A^1 là N hoặc

$C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (II), G^1 là H; A^1 là N hoặc $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (II), G^1 là H; A^1 là N hoặc $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; D^1 là H; E^1 là H; và Y^1 là NO_2.

Theo một phương án của công thức (II), Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm benzen. Theo một phương án khác của công thức (II), Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm heteroaren. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là $C(A^2)$; A^2, G^1, E^1, và D^1 độc lập được chọn từ H; và Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm benzen. Theo một phương án khác của công thức (II), A^1 là $C(A^2)$; A^2, G^1, E^1, và D^1 độc lập được chọn từ H; và Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm heteroaren.

Theo một phương án của công thức (II), R^1 là R^4 hoặc R^5. Theo một phương án của công thức (II), R^1 là R^4. Theo một phương án của công thức (II), R^1 là R^5. Theo một phương án của công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl. Theo một phương án của công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl. Theo một phương án của công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl. Theo một phương án của công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl.

Theo một phương án của công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó R^4 là không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng R^{57} hoặc $N(R^{57})_2$. Theo một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 một phương án khác của 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. Theo một phương án khác của 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 một phương án

khác của 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 một phương án khác của 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 không được thế hoặc được thế bằng R^{62}. Theo một phương án khác của 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}; R^{57} là R^{61}; và R^{61} là alkyl không được thế hoặc được thế bằng R^{62}; R^{62} là R^{65}; và R^{65} là xycloalkyl. Theo một phương án khác của 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}; R^{57} là R^{61}; và R^{61} là alkyl được thế bằng R^{62}; R^{62} là R^{65}; và R^{65} là xyclopropyl

Theo một phương án của công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó R^4 là không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng R^{57}. Theo một phương án khác của công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng R^{57}; và R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}. Theo một phương án khác của công thức (II), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}; R^{60} là heteroxycloalkyl; và R^{61} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (II), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là heteroxycloalkyl; trong đó heteroxycloalkyl là tetrahydropyranyl. Theo một phương án khác của công thức (II), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là metyl. Theo một phương án khác của công thức (II), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng $C(O)OR^{57}$; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là metyl.

Theo một phương án của công thức (II), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl không được thế hoặc được thế. Theo một phương án của công thức (II), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl không được thế hoặc được thế bằng R^7, OR^7, OH, CN, hoặc F. Theo một phương án khác của công thức (II), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl được thế bằng R^7, OR^7, NHR^7, hoặc $N(R^7)_2$.

Theo một phương án của công thức (II), R^7 là R^8, R^9, R^{10} hoặc R^{11} các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (II), R^7 là R^8 không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (II), R^7 là R^9 không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (II), R^7 là R^{10} không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (II), R^7 là R^{11} không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây.

Theo một phương án của công thức (II), R^8 là phenyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây.

Theo một phương án của công thức (II), R^9 là heteroaryl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (II), R^9 là furanyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (II), R^9 là furanyl; nhóm này không được thế.

Theo một phương án của công thức (II), R^{10} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, heteroxycloalkyl các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (II), R^{10} là heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (II), R^{10} là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, dioxanyl, oxetanyl, piperdinyl, hoặc pyrolidinyl, các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (II), R^{10} là tetrahydropyranyl, không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (II), R^{10} là morpholinyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (II), R^{10} là xycloalkyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (II), R^{10} là xycloalkyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (II), R^{10} là xyclohexyl, xyclopropyl, xyclobutyl, hoặc bixyclo[2.2.1]heptanyl, không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo

một phương án khác của công thức (II), R^{10} là heteroxycloalkyl nhóm này được ngưng tụ với nhóm R^{10A}; và R^{10A} là heteroaren. Theo một phương án khác của công thức (II), R^{10} là 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridinyl.

Theo một phương án của công thức (II), R^{11} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (II), R^{11} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (II), R^{11} là metyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (II), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (II), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng R^{12}, OR^{12}, hoặc CF_3. Theo một phương án khác của công thức (II), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng OR^{12}; R^{12} là R^{16}; và R^{16} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (II), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng CF_3. Theo một phương án khác của công thức (II), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng R^{12}, R^{12} là R^{14}, và R^{14} là heteroaryl.

Theo một phương án của công thức (II),

n bằng 0;

A^1 là N hoặc $C(A^2)$;

A^2 là H, F, Br, I, hoặc Cl;

B^1 là R^1, OR^1, NHR^1, $NHC(O)R^1$, F, Br, I hoặc Cl;

D^1 là H, F, Br, I, hoặc Cl;

E^1 là H; và

Y^1 là H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}, hoặc $C(O)NH_2$; hoặc

Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm benzen, heteroaren, hoặc heteroxycloalken; và

A^2, D^1, và E^1 độc lập được chọn từ H;

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, NHR^7, $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br hoặc I;

R^7 là R^8, R^9, R^{10}, hoặc R^{11};

R^8 là phenyl;

R^9 là heteroaryl;

R^{10} là xycloalkyl, xycloalkenyl, hoặc heteroxycloalkyl; mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{10A}, R^{10A} là heteroaren;

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 R^{12}, OR^{12} hoặc CF_3;

R^{12} là R^{14} hoặc R^{16};

R^{14} là heteroaryl;

R^{16} là alkyl;

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 R^{22}, F, Cl, Br hoặc I;

R^{22} là R^{25};

R^{25} là heteroxycloalkyl;

Z^2 là R^{30};

Z^{1A} và Z^{2A} đều không có mặt;

L^1 là nhóm R^{37};

R^{30} là heteroxycloalkylen;

R^{37} là R^{37A};

R^{37A} là alkylen;

Z^3 là R^{38}, hoặc R^{40};

R^{38} là phenyl;

R^{40} là xycloalkyl, xycloalkenyl, hoặc heteroxycloalkenyl;

trong đó các gốc vòng được thể hiện bằng Y^1 và B^1 cùng nhau, R^4, R^8, R^{10}, R^{25}, R^{30}, R^{38}, và R^{40} 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}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$,$C(O)N(R^{57})_2$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, OH, CN, (O), F, Cl, Br hoặc I;

R^{57A} là spiroalkyl, hoặc spiroheteroalkyl;

R^{57} là R^{58}, R^{60} hoặc R^{61};

R^{58} là phenyl;

R^{60} là xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl;

R^{61} là alkyl 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)OH, CN, F, Cl, Br hoặc I;

R^{62} là R^{65}, hoặc R^{66};

R^{65} là xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl;

R^{66} là alkyl không được thế hoặc được thế bằng OR^{67};

R^{67} là alkyl;

trong đó gốc vòng R^{57A}, R^{58}, và R^{60} là 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, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai F.

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

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

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-(2-naphtylsulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

Cis-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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

trans-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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

trans-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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

cis-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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

Trans-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-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

5-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)nicotinamit;

N-({5-bromo-6-[(1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(2-morpholin-4-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(3-clo-4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]sulfonyl}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

cis-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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

trans-N-{[4-({4-[bis(xyclopropylmetyl)amino]xyclohexyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylbut-2-ynyl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-etynyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

trans-4-(4-{[8-(4-clophenyl)spiro[4.5]dex-7-en-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

cis-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[8-(4-clophenyl)spiro[4.5]dex-7-en-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

trans-4-(4-{[8-(4-clophenyl)spiro[4.5]dex-7-en-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

tert-butyl 3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-nitrophenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat;

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

4-(4-{[8-(4-clophenyl)spiro[4.5]dex-7-en-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-isopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

và muối chấp nhận được để điều trị bệnh, và sản phẩm chuyển hóa của chúng.

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

N-({5-bromo-6-[(4-etylmorpholin-3-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-morpholin-4-ylxyclopentyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-morpholin-4-ylxyclopentyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[cis-3-lotetrahydro-2H-pyran-4-yl]piperidin-4-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-ylazetidin-3-yl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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-((trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit;

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-((cis-4-metoxyxyclohexyl)metoxy)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit;

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

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

trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

tert-butyl 4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-nitrophenoxy]metyl}-4-flopiperidin-1-carboxylat;

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

trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[4-(4-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperazin-1-yl)xyclohexyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[trans-4-(lometyl)-1-oxetan-3-ylpyrolidin-3-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]azetidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(4-{[(3R)-1-axetylpyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-metoxy-2,2-dimetylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]azetidin-3-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-oxetan-3-ylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(2S)-4,4-dilo-1-oxetan-3-ylpyrolidin-2-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(dilometoxy)benzyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-diloetyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-floetyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-oxetan-3-ylpyrolidin-3-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(dilometoxy)benzyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-tetrahydrofuran-3-ylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-flo-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-[3-(dimetylamino)propoxy]benzyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(*E*)-4-hydroxy-1-adamantyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(*Z*)-4-hydroxy-1-adamantyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({4-[(1S,4S)-bixyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-dihydroxybixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R,4R,5S,6R)-5,6-dihydroxybixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohexa-1,3-dien-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

trans-N-({5-clo-6-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

cis-N-({5-clo-6-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

axit (2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]metyl}morpholin-4-yl)axetic;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-(metylsulfonyl)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

etyl 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-[(triflometyl)-sulfonyl]phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({4-[(1-tert-butylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}-sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

tert-butyl 4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]piperazin-1-carboxylat;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-*N*-({3-(pentaflo-λ^6-sulfanyl)-4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metoxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

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

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

N-[(5-clo-6-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-(xyanometyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2R)-4-(xyanometyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-flo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)-2-metylpropoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(5-clo-6-{[1-(xyanometyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-dimetylglyxyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(5-clo-6-{[1-(xyanometyl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

N-[(5-clo-6-{[1-(N,N-dimetylglyxyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(2,2-diloetyl)pyrolidin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(xyanometyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-{4-[(4'-clobiphenyl-2-yl)metyl]-4-metoxypiperidin-1-yl}-N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-{4-[(4'-clobiphenyl-2-yl)metyl]-4-metoxypiperidin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-(1,3-diflopropan-2-yl)-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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-(1,3-diflopropan-2-yl)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-isopropyl-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-{4-[(4'-clobiphenyl-2-yl)metyl]-4-flopiperidin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-{4-[(4'-clobiphenyl-2-yl)metyl]-4-flopiperidin-1-yl}-N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-isopropyl-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-(triflometyl)phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-xyanoxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(2,2-diloetyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[1-(1,3-diflopropan-2-yl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(5-clo-6-{[1-(2,2-diloetyl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4,4-diloxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-{[1-(1,3-diflopropan-2-yl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-clo-6-[2-(tetrahydrofuran-2-yl)etoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

N-{[5-clo-6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-flo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(3-clo-4-{[1-(metoxyaxetyl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(3-clo-4-{[1-(N,N-dimetylglyxyl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohexyl]metyl}piperidin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-{[6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}benzamit;

N-({5-clo-6-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-xyano-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({6-[(trans-4-metoxyxyclohexyl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({6-[(cis-4-metoxyxyclohexyl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4,4-dilo-1-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperidin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(3-clo-4-{[trans-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({3-[xyclopropyl(1,3-thiazol-5-ylmetyl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-(triflometyl)phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(3-clo-4-{[1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3,5-dilo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(3-clo-4-{[1-(1-metyl-L-prolyl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3,4-dilo-5-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-xyclopropylmorpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperidin-1-yl)-N-{[3-clo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

metyl 2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]metyl}morpholin-4-carboxylat;

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit;

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

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

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

N-[(3-clo-4-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-clo-4-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-diloxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-*N*-[(4-{[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-(oxetan-3-yl)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2R)-4-xyclopropylmorpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2.5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-{[5-clo-6-({4-[xyclopropyl(oxetan-3-yl)amino]xyclohexyl}metoxy)-pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2.5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

2-{[(2-clo-4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-phenyl)amino]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit;

(2S)-2-{[(3-clo-5-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-pyridin-2-yl)oxy]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit;

N-[(5-clo-6-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

2-{[(3-clo-5-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-pyridin-2-yl)amino]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit;

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

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

N-[(5-clo-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-hydroxy-5-metylbixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-({5-clo-6-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2.5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-hydroxy-5-metylbixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2.5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-({5-clo-6-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-({5-clo-6-[(cis-1-flo-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-nitro-4-(2-oxaspiro[3.5]non-7-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-bis(lometyl)xyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-({5-clo-6-[(trans-1-flo-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(cis-1-flo-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-xyano-4-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

N-({3-clo-4-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-[(2-xyanoetyl)(xyclopropyl)amino]-1-floxyclohexyl}metoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(2-oxaspiro[3.5]non-7-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyano-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-{[3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(6-{[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-5-nitropyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(5-xyano-6-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)morpholin-4-carboxamit;

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

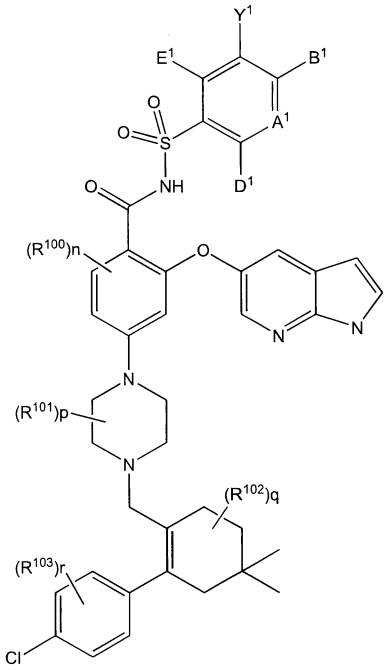
4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(5-clo-6-{[1-(1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(6-{[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-5-nitropyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-metoxy-5-metylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]-amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-metoxy-5-metylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; và muối chấp nhận được để điều trị bệnh, và sản phẩm chuyển hóa của chúng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III):



(III);

và muối chấp nhận được để điều trị bệnh, và sản phẩm chuyển hóa của nó,

trong đó A^1, B^1, D^1, E^1, và Y^1 là như được xác định ở đây đối với công thức (I); R^{100} là như được mô tả đối với các nhóm thế trên nhóm R^{26}; n bằng 0, 1, 2, hoặc 3; R^{101} là như được mô tả đối với các nhóm thế trên nhóm R^{30}; p bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6; R^{102} là như được mô tả đối với các nhóm thế trên nhóm R^{40}; q bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6; R^{103} là như được mô tả đối với các nhóm thế trên nhóm R^{58}; và r bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4.

Theo một phương án của công thức (III), mỗi biến số n, p, r, và q đều bằng 0.

Theo một phương án của công thức (III), A^1 là N. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là $C(A^2)$. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H, F, Cl, Br, hoặc I. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H.

Theo một phương án của công thức (III), B^1 là R^1, OR^1, NHR^1, $NHC(O)R^1$, F, Cl, Br, hoặc I. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là NHR^1. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là OR^1. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là R^1. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là N; và B^1 là NHR^1. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là N; và B^1 là OR^1. Theo một phương án khác

của công thức (III), A^1 là N; và B^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là N; và B^1 là R^1.

Theo một phương án của công thức (III), D^1 là H hoặc Cl. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; và D^1 là Cl. Theo một phương án khác của 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 khác của công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là Cl; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là R^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là N; B^1 là NHR^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là N; B^1 là NHR^1; và D^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là N; B^1 là OR^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là N; B^1 là Cl; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là N; B^1 là R^1; và D^1 là H.

Theo một phương án của công thức (III), E^1 là H. Theo một phương án khác của 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 một phương án khác của công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; E^1 là H; và D^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (III), 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 khác của công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là Cl; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là R^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là N; B^1 là NHR^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là N; B^1 là NHR^1; E^1 là H; và D^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là N; B^1 là OR^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là N; B^1 là Cl; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là N; B^1 là R^1; D^1 là H; và E^1 là H.

Theo một phương án của công thức (III), Y^1 là H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}, hoặc $C(O)NH_2$. Theo một phương án khác của công thức (III), Y^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (III), Y^1 là CN. Theo một phương án khác của công thức (III), Y^1 là F, Cl, Br, hoặc I. Theo một phương án khác của công thức (III), Y^1 là CF_3. Theo một phương án khác của công thức (III), Y^1 là SR^{17}. Theo một phương án khác của công thức (III), Y^1 là OR^{17}. Theo một phương án khác của công thức (III), Y^1 là NO_2. Theo một phương án khác của công thức (III), Y^1

là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (III), Y^1 là R^{17}; trong đó R^{17} là alkynyl. Theo một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 nhóm F. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là N; 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 một phương án khác của công thức (III), A^1 là N; B^1 là NHR^1; D^1 là H; E^1 là H; và Y^1 là NO_2. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là N; 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 nhóm F.

Theo một phương án của công thức (III), Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm benzen. Theo một phương án khác của công thức (III), Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm heteroaren. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; A^2, G^1, E^1, và D^1 độc lập được chọn từ H; và Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm benzen. Theo một phương án khác của công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; A^2, G^1, E^1, và D^1 độc lập được chọn từ H; và Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm heteroaren.

Theo một phương án của công thức (III), R^1 là R^4 hoặc R^5. Theo một phương án của công thức (III), R^1 là R^4. Theo một phương án của công thức (III), R^1 là R^5. Theo một phương án của công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl. Theo một phương án của công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl. Theo một phương án của công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl. Theo một phương án của công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl.

Theo một phương án của công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó R^4 là không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng R^{57} hoặc $N(R^{57})_2$. Theo

một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 một phương án khác của 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. Theo một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 không được thế hoặc được thế bằng R^{62}. Theo một phương án khác của 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}; R^{57} là R^{61}; và R^{61} là alkyl không được thế hoặc được thế bằng R^{62}; R^{62} là R^{65}; và R^{65} là xycloalkyl. Theo một phương án khác của 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}; R^{57} là R^{61}; và R^{61} là alkyl được thế bằng R^{62}; R^{62} là R^{65}; và R^{65} là xyclopropyl.

Theo một phương án của công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó R^4 là không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng R^{57}. Theo một phương án khác của công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng R^{57}; và R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}. Theo một phương án khác của công thức (III), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}; R^{60} là heteroxycloalkyl; và R^{61} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (III), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl;

trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là heteroxycloalkyl; trong đó heteroxycloalkyl là tetrahydropyranyl. Theo một phương án khác của công thức (III), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là metyl. Theo một phương án khác của công thức (III), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng $C(O)OR^{57}$; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là metyl.

Theo một phương án của công thức (III), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl không được thế hoặc được thế. Theo một phương án của công thức (III), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl không được thế hoặc được thế bằng R^7, OR^7, OH, CN, hoặc F. Theo một phương án khác của công thức (III), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl được thế bằng R^7, OR^7, NHR^7, hoặc $N(R^7)_2$.

Theo một phương án của công thức (III), R^7 là R^8, R^9, R^{10} hoặc R^{11} các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), R^7 là R^8 không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), R^7 là R^9 không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), R^7 là R^{10} không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), R^7 là R^{11} không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây.

Theo một phương án của công thức (III), R^8 là phenyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây.

Theo một phương án của công thức (III), R^9 là heteroaryl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), R^9 là furanyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), R^9 là furanyl; nhóm này không được thế.

Theo một phương án của công thức (III), R^{10} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, heteroxycloalkyl các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), R^{10} là heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), R^{10} là tetrahydrofuranyl,

tetrahydropyranyl, morpholinyl, dioxanyl, oxetanyl, piperdinyl, hoặc pyrolidinyl, các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), R^{10} là tetrahydropyranyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), R^{10} là morpholinyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), R^{10} là xycloalkyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), R^{10} là xycloalkyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), R^{10} là xyclohexyl, xyclopropyl, xyclobutyl, hoặc bixyclo[2.2.1]heptanyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), R^{10} là heteroxycloalkyl nhóm này được ngưng tụ với nhóm R^{10A}; và R^{10A} là heteroaren. Theo một phương án khác của công thức (III), R^{10} là 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridinyl.

Theo một phương án của công thức (III), R^{11} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), R^{11} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (III), R^{11} là metyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (III), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng R^{12}, OR^{12}, hoặc CF_3. Theo một phương án khác của công thức (III), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng OR^{12}; R^{12} là R^{16}; và R^{16} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (III), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng CF_3. Theo một phương án khác của công thức (III), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng R^{12}; R^{12} là R^{14}; và R^{14} là heteroaryl.

Theo một phương án của công thức (III),

mỗi biến số n, p, r, và q đều bằng 0;

A^1 là N hoặc $C(A^2)$;

A^2 là H, F, Br, I, hoặc Cl;

B^1 là R^1, OR^1, NHR^1, $NHC(O)R^1$, F, Br, I hoặc Cl;

D^1 là H, F, Br, I, hoặc Cl;

E^1 là H; và

Y^1 là H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}, hoặc $C(O)NH_2$; hoặc

Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm benzen, heteroaren, hoặc heteroxycloalken; và

A^2, D^1, và E^1 độc lập được chọn từ H;

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, NHR^7, $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br hoặc I;

R^7 là R^8, R^9, R^{10}, hoặc R^{11};

R^8 là phenyl;

R^9 là heteroaryl;

R^{10} là xycloalkyl, xycloalkenyl, hoặc heteroxycloalkyl; mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{10A}, R^{10A} là heteroaren;

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 R^{12}, OR^{12} hoặc CF_3;

R^{12} là R^{14} hoặc R^{16};

R^{14} là heteroaryl;

R^{16} là alkyl;

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 R^{22}, F, Cl, Br hoặc I;

R^{22} là R^{25};

R^{25} là heteroxycloalkyl;

trong đó các gốc vòng được thể hiện bằng Y^1 và B^1 cùng nhau, R^4, R^8, R^{10}, và R^{25}, 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}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$,$C(O)N(R^{57})_2$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, OH, CN, (O), F, Cl, Br hoặc I;

R^{57A} là spiroalkyl, hoặc spiroheteroalkyl;

R^{57} là R^{58}, R^{60} hoặc R^{61};

R^{58} là phenyl;

R^{60} là xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl;

R^{61} là alkyl 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)OH, CN, F, Cl, Br hoặc I;

R^{62} là R^{65}, hoặc R^{66};

R^{65} là xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl;

R^{66} là alkyl không được thế hoặc được thế bằng OR^{67};

R^{67} là alkyl;

trong đó gốc vòng R^{57A}, R^{58}, và R^{60} là 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, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai F.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), hợp chất này là:

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-(2-naphtylsulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

cis-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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

trans-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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

cis-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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

5-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)nicotinamit;

N-({5-bromo-6-[(1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(2-morpholin-4-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(3-clo-4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]sulfonyl}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylbut-2-ynyl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-etynyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

tert-butyl 3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-nitrophenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-isopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

N-({5-bromo-6-[(4-etylmorpholin-3-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-morpholin-4-ylxyclopentyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-morpholin-4-ylxyclopentyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[cis-3-lotetrahydro-2H-pyran-4-yl]piperidin-4-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-ylazetidin-3-yl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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-((trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit;

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-((cis-4-metoxyxyclohexyl)metoxy)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit;

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

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

trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

tert-butyl 4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]amino}-sulfonyl)-2-nitrophenoxy]metyl}-4-flopiperidin-1-carboxylat;

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

trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[4-(4-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperazin-1-yl)xyclohexyl]-amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[trans-4-(lometyl)-1-oxetan-3-ylpyrolidin-3-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]azetidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(4-{[(3R)-1-axetylpyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-metoxy-2,2-dimetylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]azetidin-3-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-oxetan-3-ylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(2S)-4,4-dilo-1-oxetan-3-ylpyrolidin-2-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(dilometoxy)benzyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-diloetyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-floetyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-oxetan-3-ylpyrolidin-3-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(dilometoxy)benzyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-tetrahydrofuran-3-ylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-flo-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-[3-(dimetylamino)propoxy]benzyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(*E*)-4-hydroxy-1-adamantyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(*Z*)-4-hydroxy-1-adamantyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({4-[(1S,4S)-bixyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-dihydroxybixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R,4R,5S,6R)-5,6-dihydroxybixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

trans-N-({5-clo-6-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

cis-N-({5-clo-6-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

axit (2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]metyl}morpholin-4-yl)axetic;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-(metylsulfonyl)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}-sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

etyl 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-[(triflometyl)-sulfonyl]phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({4-[(1-tert-butylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}-sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

tert-butyl 4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]piperazin-1-carboxylat;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-*N*-({3-(pentaflo-λ^6-sulfanyl)-4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metoxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

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

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

N-[(5-clo-6-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-(xyanometyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2R)-4-(xyanometyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-flo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)-2-metylpropoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(5-clo-6-{[1-(xyanometyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-dimetylglyxyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(5-clo-6-{[1-(xyanometyl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

N-[(5-clo-6-{[1-(N,N-dimetylglyxyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(2,2-diloetyl)pyrolidin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(xyanometyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-xyanoxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(2,2-diloetyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[1-(1,3-diflopropan-2-yl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(5-clo-6-{[1-(2,2-diloetyl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4,4-diloxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-{[1-(1,3-diflopropan-2-yl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-clo-6-[2-(tetrahydrofuran-2-yl)etoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-{[5-clo-6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-flo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(3-clo-4-{[1-(metoxyaxetyl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(3-clo-4-{[1-(N,N-dimetylglyxyl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-{[6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}benzamit;

N-({5-clo-6-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-xyano-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({6-[(trans-4-metoxyxyclohexyl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({6-[(cis-4-metoxyxyclohexyl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(3-clo-4-{[trans-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({3-[xyclopropyl(1,3-thiazol-5-ylmetyl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-(triflometyl)phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(3-clo-4-{[1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3,5-dilo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(3-clo-4-{[1-(1-metyl-L-prolyl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3,4-dilo-5-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-xyclopropylmorpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

metyl 2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]metyl}morpholin-4-carboxylat;

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit;

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

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

N-[(3-clo-4-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-clo-4-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2R)-4-xyclopropylmorpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2.5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-{[5-clo-6-({4-[xyclopropyl(oxetan-3-yl)amino]xyclohexyl}metoxy)-pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2.5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

2-{[(2-clo-4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]-sulfamoyl}phenyl)amino]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit;

(2S)-2-{[(3-clo-5-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]-sulfamoyl}pyridin-2-yl)oxy]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit;

N-[(5-clo-6-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

2-{[(3-clo-5-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-pyridin-2-yl)amino]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit;

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

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

N-[(5-clo-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-hydroxy-5-metylbixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-({5-clo-6-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2.5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-hydroxy-5-metylbixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2.5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-({5-clo-6-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-({5-clo-6-[(cis-1-flo-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-nitro-4-(2-oxaspiro[3.5]non-7-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-({5-clo-6-[(trans-1-flo-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(cis-1-flo-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-xyano-4-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

N-({3-clo-4-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-[(2-xyanoetyl)(xyclopropyl)amino]-1-floxyclohexyl}metoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(2-oxaspiro[3.5]non-7-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyano-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-{[3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(6-{[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-5-nitropyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(5-xyano-6-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

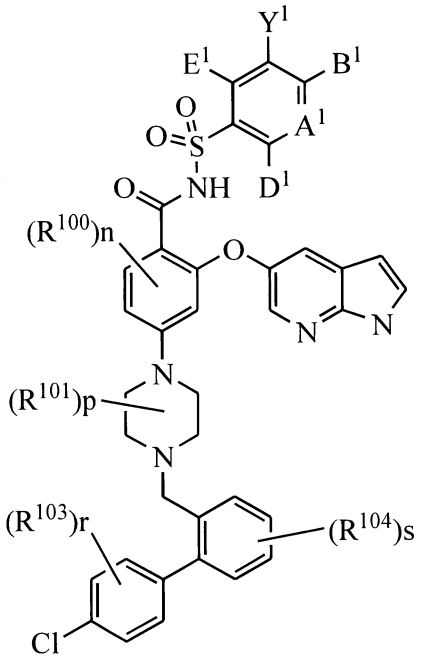
N-(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)morpholin-4-carboxamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(5-clo-6-{[1-(1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(6-{[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-5-nitropyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; và muối chấp nhận được để điều trị bệnh, và sản phẩm chuyển hóa của chúng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IV)



(IV);

và muối chấp nhận được để điều trị bệnh, và sản phẩm chuyển hóa của nó,

trong đó A^1, B^1, D^1, E^1, và Y^1 là như được xác định ở đây đối với công thức (I); R^{100} là như được mô tả đối với các nhóm thế trên nhóm R^{26}; n bằng 0, 1, 2, hoặc 3; R^{101} là như được mô tả đối với các nhóm thế trên nhóm R^{30}; p bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6; R^{104} là như được mô tả đối với các nhóm thế trên nhóm R^{38}; s bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6; R^{103} là như được mô tả đối với các nhóm thế trên nhóm R^{58}; và r bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4.

Theo một phương án của công thức (IV), mỗi biến số n, p, r, và s bằng 0.

Theo một phương án của công thức (IV), A^1 là N. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H, F, Cl, Br, hoặc I. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H.

Theo một phương án của công thức (IV), B^1 là R^1, OR^1, NHR^1, $NHC(O)R^1$, F, Cl, Br, hoặc I. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là NHR^1. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là OR^1. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là R^1. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là N; và B^1 là NHR^1. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là N; và B^1 là OR^1. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là N; và B^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là N; và B^1 là R^1.

Theo một phương án của công thức (IV), D^1 là H hoặc Cl. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; và D^1 là Cl. Theo một phương án khác của 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 khác của công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là Cl; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là R^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là N; B^1 là NHR^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là N; B^1 là NHR^1; và D^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là N; B^1 là OR^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là N; B^1 là Cl; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là N; B^1 là R^1; và D^1 là H.

Theo một phương án của công thức (IV), E^1 là H. Theo một phương án khác của 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 một phương án khác của công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; E^1 là H; và D^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (IV), 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 khác của công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là Cl; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là R^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là N; B^1 là NHR^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là N; B^1 là NHR^1; E^1 là H; và D^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là N; B^1 là OR^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là N; B^1 là Cl; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là N; B^1 là R^1; D^1 là H; và E^1 là H.

Theo một phương án của công thức (IV), Y^1 là H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}, hoặc $C(O)NH_2$. Theo một phương án khác của công thức (IV), Y^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (IV), Y^1 là CN. Theo một phương án khác của công thức (IV), Y^1 là F, Cl, Br, hoặc I. Theo một phương án khác của công thức (IV), Y^1 là CF_3. Theo một phương án khác của công thức (IV), Y^1 là SR^{17}. Theo một phương án khác của công thức (IV), Y^1 là OR^{17}. Theo một phương án khác của công thức (IV), Y^1 là NO_2. Theo một phương án khác của công thức (IV), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (IV), Y^1 là R^{17}; trong đó R^{17} là alkynyl. Theo một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 nhóm F. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là N; 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 một phương án khác của công thức (IV), A^1 là N; B^1 là NHR^1; D^1 là H; E^1 là H; và Y^1 là NO_2. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là N; 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 nhóm F.

Theo một phương án của công thức (IV), Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm benzen. Theo một phương án khác của công thức (IV), Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm heteroaren. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; A^2, G^1, E^1, và D^1 độc lập được chọn từ H; và Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm benzen. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; A^2, G^1, E^1, và D^1 độc lập được chọn từ H; và Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm heteroaren.

Theo một phương án của công thức (IV), R^1 là R^4 hoặc R^5. Theo một phương án của công thức (IV), R^1 là R^4. Theo một phương án của công thức (IV), R^1 là R^5. Theo một phương án của công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl. Theo một phương án của công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl. Theo một phương án của công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl. Theo một phương án của công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl.

Theo một phương án của công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó R^4 là không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng R^{57} hoặc $N(R^{57})_2$. Theo một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 một phương án khác của 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. Theo một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 không được thế hoặc được thế bằng R^{62}. Theo một phương án khác của 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}; R^{57} là R^{61}; và R^{61} là alkyl không được thế hoặc được thế bằng R^{62}, R^{62} là R^{65}; và R^{65} là xycloalkyl. Theo một phương án khác của 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}; R^{57} là R^{61}; và R^{61} là alkyl được thế bằng R^{62}; R^{62} là R^{65}; và R^{65} là xyclopropyl

Theo một phương án của công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó R^4 là không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng R^{57}. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng R^{57}; và R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}; R^{60} là heteroxycloalkyl; và R^{61} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là heteroxycloalkyl; trong đó heteroxycloalkyl là tetrahydropyranyl. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là metyl. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng $C(O)OR^{57}$; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là metyl.

Theo một phương án của công thức (IV), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl không được thế hoặc được thế. Theo một phương án của công thức (IV), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl không được thế hoặc được thế bằng R^7, OR^7, OH, CN, hoặc F. Theo một phương án

khác của công thức (IV), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl được thế bằng R^7, OR^7, NHR^7, hoặc $N(R^7)_2$.

Theo một phương án của công thức (IV), R^7 là R^8, R^9, R^{10} hoặc R^{11} các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^7 là R^8 không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^7 là R^9 không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^7 là R^{10} không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^7 là R^{11} không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây.

Theo một phương án của công thức (IV), R^8 là phenyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây.

Theo một phương án của công thức (IV), R^9 là heteroaryl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^9 là furanyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^9 là furanyl; nhóm này không được thế.

Theo một phương án của công thức (IV), R^{10} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, heteroxycloalkyl các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^{10} là heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^{10} là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, dioxanyl, oxetanyl, piperdinyl, hoặc pyrolidinyl, các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^{10} là tetrahydropyranyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^{10} là morpholinyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^{10} là xycloalkyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^{10} là xycloalkyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^{10} là xyclohexyl, xyclopropyl, xyclobutyl, hoặc bixyclo[2.2.1]heptanyl, không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^{10} là heteroxycloalkyl nhóm này được

ngưng tụ với nhóm R^{10A}; và R^{10A} là heteroaren. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^{10} là 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridinyl.

Theo một phương án của công thức (IV), R^{11} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^{11} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^{11} là metyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng R^{12}, OR^{12}, hoặc CF_3. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng OR^{12}; R^{12} là R^{16}; và R^{16} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng CF_3. Theo một phương án khác của công thức (IV), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng R^{12}, R^{12} là R^{14}, và R^{14} là heteroaryl.

Theo một phương án của công thức (IV),

mỗi biến số n, p, r, và s bằng 0;

A^1 là N hoặc $C(A^2)$;

A^2 là H, F, Br, I, hoặc Cl;

B^1 là R^1, OR^1, NHR^1, $NHC(O)R^1$, F, Br, I hoặc Cl;

D^1 là H, F, Br, I, hoặc Cl;

E^1 là H; và

Y^1 là H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}, hoặc $C(O)NH_2$; hoặc

Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm benzen, heteroaren, hoặc heteroxycloalken; và

A^2, D^1, và E^1 độc lập được chọn từ H;

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, NHR^7, $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br hoặc I;

R^7 là R^8, R^9, R^{10}, hoặc R^{11};

R^8 là phenyl;

R^9 là heteroaryl;

R^{10} là xycloalkyl, xycloalkenyl, hoặc heteroxycloalkyl; mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{10A}, R^{10A} là heteroaren;

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 R^{12}, OR^{12}or CF_3;

R^{12} là R^{14} hoặc R^{16};

R^{14} là heteroaryl;

R^{16} là alkyl;

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 R^{22}, F, Cl, Br hoặc I;

R^{22} là R^{25};

R^{25} là heteroxycloalkyl;

trong đó các gốc vòng được thể hiện bằng Y^1 và B^1 cùng nhau, R^4, R^8, R^{10}, và R^{25}, 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}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$,$C(O)N(R^{57})_2$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, OH, CN, (O), F, Cl, Br hoặc I;

R^{57A} là spiroalkyl, hoặc spiroheteroalkyl;

R^{57} là R^{58}, R^{60} hoặc R^{61};

R^{58} là phenyl;

R^{60} là xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl;

R^{61} là alkyl 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)OH, CN, F, Cl, Br hoặc I;

R^{62} là R^{65}, hoặc R^{66};

R^{65} là xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl;

R^{66} là alkyl không được thế hoặc được thế bằng OR^{67};

R^{67} là alkyl;

trong đó gốc vòng R^{57A}, R^{58}, và R^{60} là 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, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai F.

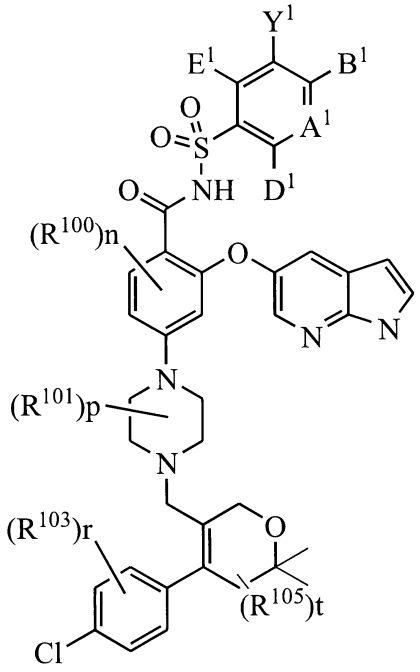
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IV), hợp chất này là:

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

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

và muối chấp nhận được để điều trị bệnh, và sản phẩm chuyển hóa của chúng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (V):



(V);

và muối chấp nhận được để điều trị bệnh, và sản phẩm chuyển hóa của nó,

trong đó A^1, B^1, D^1, E^1, và Y^1 là như được xác định ở đây đối với công thức (I); R^{100} là như được mô tả đối với các nhóm thế trên nhóm R^{26}; n bằng 0, 1, 2, hoặc 3; R^{101} là như được mô tả đối với các nhóm thế trên nhóm R^{30}; p bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6; R^{105} là như được mô tả đối với các nhóm thế trên nhóm R^{40}; t bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; R^{103} là như được mô tả đối với các nhóm thế trên nhóm R^{58}; và r bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4.

Theo một phương án của công thức (V), mỗi biến số n, p, r, và t đều bằng 0.

Theo một phương án của công thức (V), A^1 là N. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là $C(A^2)$. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H, F, Cl, Br, hoặc I. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H.

Theo một phương án của công thức (V), B^1 là R^1, OR^1, NHR^1, $NHC(O)R^1$, F, Cl, Br, hoặc I. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là NHR^1. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là OR^1. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là R^1. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là N; và B^1 là NHR^1. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là N; và B^1 là OR^1. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là N; và B^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là N; và B^1 là R^1.

Theo một phương án của công thức (V), D^1 là H hoặc Cl. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; và D^1 là Cl. Theo một phương án khác của 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 khác của công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là Cl; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là R^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là N; B^1 là NHR^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là N; B^1 là NHR^1; và D^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là N; B^1 là OR^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là N; B^1 là Cl; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là N; B^1 là R^1; và D^1 là H.

Theo một phương án của công thức (V), E^1 là H. Theo một phương án khác của 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 một phương án khác của công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; E^1 là H; và D^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (V), 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 khác của công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là Cl; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là R^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là N; B^1 là NHR^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công

thức (V), A^1 là N; B^1 là NHR^1; E^1 là H; và D^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là N; B^1 là OR^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là N; B^1 là Cl; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là N; B^1 là R^1; D^1 là H; và E^1 là H.

Theo một phương án của công thức (V), Y^1 là H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}, hoặc $C(O)NH_2$. Theo một phương án khác của công thức (V), Y^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (V), Y^1 là CN. Theo một phương án khác của công thức (V), Y^1 là F, Cl, Br, hoặc I. Theo một phương án khác của công thức (V), Y^1 là CF_3. Theo một phương án khác của công thức (V), Y^1 là SR^{17}. Theo một phương án khác của công thức (V), Y^1 là OR^{17}. Theo một phương án khác của công thức (V), Y^1 là NO_2. Theo một phương án khác của công thức (V), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (V), Y^1 là R^{17}; trong đó R^{17} là alkynyl. Theo một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 nhóm F. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là N; 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 một phương án khác của công thức (V), A^1 là N; B^1 là NHR^1; D^1 là H; E^1 là H; và Y^1 là NO_2. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là N; 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 nhóm F.

Theo một phương án của công thức (V), Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm benzen. Theo một phương án khác của công thức (V), Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm heteroaren. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; A^2, G^1, E^1, và D^1 độc lập được chọn từ H; và Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm benzen. Theo một phương án khác của công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; A^2, G^1, E^1, và D^1 độc lập được chọn từ H; và Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm heteroaren.

Theo một phương án của công thức (V), R^1 là R^4 hoặc R^5. Theo một phương án của công thức (V), R^1 là R^4. Theo một phương án của công thức (V), R^1 là R^5. Theo một phương án của công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl. Theo một phương án của công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl. Theo một phương án của công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl. Theo một phương án của công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl.

Theo một phương án của công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó R^4 là không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng R^{57} hoặc $N(R^{57})_2$. Theo một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 một phương án khác của 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. Theo một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 không được thế hoặc được thế bằng R^{62}. Theo một phương án khác của 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}; R^{57} là R^{61}; và R^{61} là alkyl không được thế hoặc được thế bằng R^{62}; R^{62} là R^{65}; và R^{65} là xycloalkyl. Theo một phương án khác của 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}; R^{57} là R^{61}; và R^{61} là alkyl được thế bằng R^{62}; R^{62} là R^{65}; và R^{65} là xyclopropyl.

Theo một phương án của công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó R^4 là không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng R^{57}. Theo một phương án khác của công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng R^{57}; và R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}. Theo một phương án khác của công thức (V), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}; R^{60} là heteroxycloalkyl; và R^{61} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (V), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là heteroxycloalkyl; trong đó heteroxycloalkyl là tetrahydropyranyl. Theo một phương án khác của công thức (V), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là metyl. Theo một phương án khác của công thức (V), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng $C(O)OR^{57}$; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là metyl.

Theo một phương án của công thức (V), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl không được thế hoặc được thế. Theo một phương án của công thức (V), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl không được thế hoặc được thế bằng R^7, OR^7, OH, CN, hoặc F. Theo một phương án khác của công thức (V), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl được thế bằng R^7, OR^7, NHR^7, hoặc $N(R^7)_2$.

Theo một phương án của công thức (V), R^7 là R^8, R^9, R^{10} hoặc R^{11} các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), R^7 là R^8 không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), R^7 là R^9 không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), R^7 là R^{10} không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), R^7 là R^{11} không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây.

Theo một phương án của công thức (V), R^8 là phenyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây.

Theo một phương án của công thức (V), R^9 là heteroaryl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), R^9 là furanyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), R^9 là furanyl; nhóm này không được thế.

Theo một phương án của công thức (V), R^{10} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, heteroxycloalkyl các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), R^{10} là heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), R^{10} là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, dioxanyl, oxetanyl, piperdinyl, hoặc pyrolidinyl, các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), R^{10} là tetrahydropyranyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), R^{10} là morpholinyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), R^{10} là xycloalkyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), R^{10} là xycloalkyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), R^{10} là xyclohexyl, xyclopropyl, xyclobutyl, hoặc bixyclo[2.2.1]heptanyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), R^{10} là heteroxycloalkyl nhóm này được ngưng tụ với nhóm R^{10A}; và R^{10A} là heteroaren. Theo một phương án khác của công thức (V), R^{10} là 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridinyl.

Theo một phương án của công thức (V), R^{11} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), R^{11} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (V), R^{11} là metyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (V), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng R^{12}, OR^{12}, hoặc CF_3. Theo một phương án khác của công thức (V), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng OR^{12}; R^{12} là R^{16}; và R^{16} là alkyl. Theo một phương án khác

của công thức (V), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng CF_3. Theo một phương án khác của công thức (V), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng R^{12}; R^{12} là R^{14}; và R^{14} là heteroaryl.

Theo một phương án của công thức (V),

mỗi biến số n, p, r, và t bằng 0;

A^1 là N hoặc $C(A^2)$;

A^2 là H, F, Br, I, hoặc Cl;

B^1 là R^1, OR^1, NHR^1, $NHC(O)R^1$, F, Br, I hoặc Cl;

D^1 là H, F, Br, I, hoặc Cl;

E^1 là H; và

Y^1 là H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}, hoặc $C(O)NH_2$; hoặc

Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm benzen, heteroaren, hoặc heteroxycloalken; và

A^2, D^1, và E^1 độc lập được chọn từ H;

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, NHR^7, $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br hoặc I;

R^7 là R^8, R^9, R^{10}, hoặc R^{11};

R^8 là phenyl;

R^9 là heteroaryl;

R^{10} là xycloalkyl, xycloalkenyl, hoặc heteroxycloalkyl; mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{10A}, R^{10A} là heteroaren;

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 R^{12}, OR^{12} hoặc CF_3;

R^{12} là R^{14} hoặc R^{16};

R^{14} là heteroaryl;

R^{16} là alkyl;

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 R^{22}, F, Cl, Br hoặc I;

R^{22} là R^{25};

R^{25} là heteroxycloalkyl;

trong đó các gốc vòng được thể hiện bằng Y^1 và B^1 cùng nhau, R^4, R^8, R^{10}, và R^{25}, 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}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$,$C(O)N(R^{57})_2$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, OH, CN, (O), F, Cl, Br hoặc I;

R^{57A} là spiroalkyl, hoặc spiroheteroalkyl;

R^{57} là R^{58}, R^{60} hoặc R^{61};

R^{58} là phenyl;

R^{60} là xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl;

R^{61} là alkyl 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)OH, CN, F, Cl, Br hoặc I;

R^{62} là R^{65}, hoặc R^{66};

R^{65} là xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl;

R^{66} là alkyl không được thế hoặc được thế bằng OR^{67};

R^{67} là alkyl;

trong đó gốc vòng R^{57A}, R^{58}, và R^{60} là 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, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai F.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (V), hợp chất này là:

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

trans-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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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-[(triflometyl)-sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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-[(triflometyl)-sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

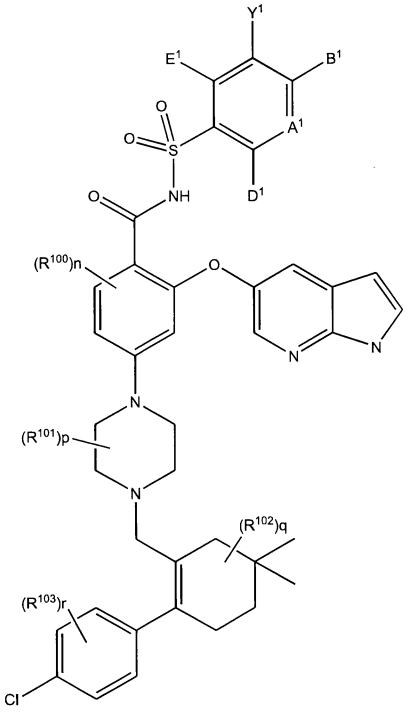
cis-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

và muối chấp nhận được để điều trị bệnh, và sản phẩm chuyển hóa của chúng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (VI):



(VI);

và muối chấp nhận được để điều trị bệnh, và sản phẩm chuyển hóa của nó,

trong đó A^1, B^1, D^1, E^1, và Y^1 là như được xác định ở đây đối với công thức (I); R^{100} là như được mô tả đối với các nhóm thế trên nhóm R^{26}; n bằng 0, 1, 2, hoặc 3; R^{101} là như được mô tả đối với các nhóm thế trên nhóm R^{30}; p bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6; R^{102} là như được mô tả đối với các nhóm thế trên nhóm R^{40}; q bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6; R^{103} là như được mô tả đối với các nhóm thế trên nhóm R^{58}; và r bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4.

Theo một phương án của công thức (VI), mỗi biến số n, p, r, và q bằng 0.

Theo một phương án của công thức (VI), A^1 là N. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H, F, Cl, Br, hoặc I. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H.

Theo một phương án của công thức (VI), B^1 là R^1, OR^1, NHR^1, $NHC(O)R^1$, F, Cl, Br, hoặc I. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và

B^1 là NHR^1. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là OR^1. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là R^1. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là N; và B^1 là NHR^1. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là N; và B^1 là OR^1. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là N; và B^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là N; và B^1 là R^1.

Theo một phương án của công thức (VI), D^1 là H hoặc Cl. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; và D^1 là Cl. Theo một phương án khác của 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 khác của công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là Cl; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là R^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là N; B^1 là NHR^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là N; B^1 là NHR^1; và D^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là N; B^1 là OR^1; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là N; B^1 là Cl; và D^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là N; B^1 là R^1; và D^1 là H.

Theo một phương án của công thức (VI), E^1 là H. Theo một phương án khác của 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 một phương án khác của công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; E^1 là H; và D^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (VI), 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 khác của công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là Cl; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là R^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là N; B^1 là NHR^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là N; B^1 là NHR^1; E^1 là H; và D^1 là Cl. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là N; B^1 là OR^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là N; B^1 là Cl; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là N; B^1 là R^1; D^1 là H; và E^1 là H.

Theo một phương án của công thức (VI), Y^1 là H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}, hoặc $C(O)NH_2$. Theo một phương án khác của công thức

(VI), Y^1 là H. Theo một phương án khác của công thức (VI), Y^1 là CN. Theo một phương án khác của công thức (VI), Y^1 là F, Cl, Br, hoặc I. Theo một phương án khác của công thức (VI), Y^1 là CF_3. Theo một phương án khác của công thức (VI), Y^1 là SR^{17}. Theo một phương án khác của công thức (VI), Y^1 là OR^{17}. Theo một phương án khác của công thức (VI), Y^1 là NO_2. Theo một phương án khác của công thức (VI), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (VI), Y^1 là R^{17}; trong đó R^{17} là alkynyl. Theo một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 nhóm F. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là N; 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 một phương án khác của công thức (VI), A^1 là N; B^1 là NHR^1; D^1 là H; E^1 là H; và Y^1 là NO_2. Theo một phương án khác của công thức (VI), A^1 là N; 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 nhóm F.

Theo một phương án của công thức (IV), Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm benzen. Theo một phương án khác của công thức (IV), Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm heteroaren. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; A^2, G^1, E^1, và D^1 độc lập được chọn từ H; và Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm benzen. Theo một phương án khác của công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; A^2, G^1, E^1, và D^1 độc lập được chọn từ H; và Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm heteroaren.

Theo một phương án của công thức (VI), R^1 là R^4 hoặc R^5. Theo một phương án của công thức (VI), R^1 là R^4. Theo một phương án của công thức (VI), R^1 là R^5. Theo một phương án của công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl. Theo một phương án của công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl. Theo một phương án của công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl. Theo một phương án của công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl.

Theo một phương án của công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó R^4 là không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng R^{57} hoặc $N(R^{57})_2$. Theo một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 một phương án khác của 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. Theo một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 một phương án khác của 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 không được thế hoặc được thế bằng R^{62}. Theo một phương án khác của 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}; R^{57} là R^{61}; và R^{61} là alkyl không được thế hoặc được thế bằng R^{62}; R^{62} là R^{65}; và R^{65} là xycloalkyl. Theo một phương án khác của 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}; R^{57} là R^{61}; và R^{61} là alkyl được thế bằng R^{62}; R^{62} là R^{65}; và R^{65} là xyclopropyl.

Theo một phương án của công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó R^4 là không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng R^{57}. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và

trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng R^{57}; và R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}; R^{60} là heteroxycloalkyl; và R^{61} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là heteroxycloalkyl; trong đó heteroxycloalkyl là tetrahydropyranyl. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là metyl. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperdinyl hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperdinyl hoặc piperizinyl được thế bằng $C(O)OR^{57}$; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là metyl.

Theo một phương án của công thức (VI), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl không được thế hoặc được thế. Theo một phương án của công thức (VI), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl không được thế hoặc được thế bằng R^7, OR^7, OH, CN, hoặc F. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl được thế bằng R^7, OR^7, NHR^7, hoặc $N(R^7)_2$.

Theo một phương án của công thức (VI), R^7 là R^8, R^9, R^{10} hoặc R^{11} các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^7 là R^8 không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^7 là R^9 không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^7 là R^{10} không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^7 là R^{11} không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây.

Theo một phương án của công thức (VI), R^8 là phenyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây.

Theo một phương án của công thức (VI), R^9 là heteroaryl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^9 là furanyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^9 là furanyl; nhóm này không được thế.

Theo một phương án của công thức (VI), R^{10} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, heteroxycloalkyl các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^{10} là heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^{10} là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, dioxanyl, oxetanyl, piperdinyl, hoặc pyrolidinyl; các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^{10} là tetrahydropyranyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^{10} là morpholinyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^{10} là xycloalkyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^{10} là xycloalkyl không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^{10} là xyclohexyl, xyclopropyl, xyclobutyl, hoặc bixyclo[2.2.1]heptanyl, không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^{10} là heteroxycloalkyl nhóm này được ngưng tụ với nhóm R^{10A}; và R^{10A} là heteroaren. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^{10} là 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridinyl.

Theo một phương án của công thức (VI), R^{11} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl các nhóm này không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^{11} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^{11} là metyl; không được thế hoặc được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế như được xác định ở đây. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng R^{12}, OR^{12}, hoặc CF_3. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^{11} là alkyl, which được thế bằng OR^{12}; R^{12} là R^{16}; và R^{16} là alkyl. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^{11} là alkyl; nhóm này được thế bằng CF_3. Theo một phương án khác của công thức (VI), R^{11} là alkyl, which được thế bằng R^{12}; R^{12} là R^{14}; và R^{14} là heteroaryl.

Theo một phương án của công thức (VI),

mỗi biến số n, p, r, và q đều bằng 0;

A^1 là N hoặc $C(A^2)$;

A^2 là H, F, Br, I, hoặc Cl;

B^1 là R^1, OR^1, NHR^1, $NHC(O)R^1$, F, Br, I hoặc Cl;

D^1 là H, F, Br, I, hoặc Cl;

E^1 là H; và

Y^1 là H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}, hoặc $C(O)NH_2$; hoặc

Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là nhóm benzen, heteroaren, hoặc heteroxycloalken; và

A^2, D^1, và E^1 độc lập được chọn từ H;

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, NHR^7, $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br hoặc I;

R^7 là R^8, R^9, R^{10}, hoặc R^{11};

R^8 là phenyl;

R^9 là heteroaryl;

R^{10} là xycloalkyl, xycloalkenyl, hoặc heteroxycloalkyl; mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{10A}, R^{10A} là heteroaren;

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 R^{12}, OR^{12} hoặc CF_3;

R^{12} là R^{14} hoặc R^{16};

R^{14} là heteroaryl;

R^{16} là alkyl;

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 R^{22}, F, Cl, Br hoặc I;

R^{22} là R^{25};

R^{25} là heteroxycloalkyl;

trong đó các gốc vòng được thể hiện bằng Y^1 và B^1 cùng nhau, R^4, R^8, R^{10}, và R^{25}, 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}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$,$C(O)N(R^{57})_2$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, OH, CN, (O), F, Cl, Br hoặc I;

R^{57A} là spiroalkyl, hoặc spiroheteroalkyl;

R^{57} là R^{58}, R^{60} hoặc R^{61};

R^{58} là phenyl;

R^{60} là xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl;

R^{61} là alkyl 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)OH, CN, F, Cl, Br hoặc I;

R^{62} là R^{65}, hoặc R^{66};

R^{65} là xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl;

R^{66} là alkyl không được thế hoặc được thế bằng OR^{67};

R^{67} là alkyl;

trong đó gốc vòng R^{57A}, R^{58}, và R^{60} là 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, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai F.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (VI), hợp chất này là:

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

và muối chấp nhận được để điều trị bệnh, và sản phẩm chuyển hóa của chúng.

Dược phẩm, điều trị kết hợp, phương pháp điều trị, và sử dụng

Theo một phương án khác, sáng chế bao gồm dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và tá dược.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư ở động vật có vú bao gồm việc cho động vật này sử dụng lượng chấp nhận được để điều trị của hợp chất có công thức (I).

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh tự miễn ở động vật có vú bao gồm việc cho động vật này sử dụng lượng chấp nhận được để điều trị của hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm để điều trị bệnh trong đó protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình được biểu hiện, dược phẩm này chứa tá dược và lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I).

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ở bệnh nhân trong đó protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình được biểu hiện, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến 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 tính, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu lympho, u lympho dạng nang, bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh 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, dược phẩm này chứa tá dược và lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I).

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp 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 tính, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu lympho, u lympho dạng nang, bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh 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 ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm để điều trị bệnh trong đó protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình được biểu hiện, dược phẩm này chứa tá dược và lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) và lượng hữu hiệu điều trị của một chất điều trị bổ sung hoặc nhiều hơn một chất điều trị bổ sung.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ở bệnh nhân trong đó protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình được biểu hiện, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) và lượng hữu hiệu điều trị của một chất điều trị bổ sung hoặc nhiều hơn một chất điều trị bổ sung.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến 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 tính, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu lympho, u lympho dạng nang, bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, bệnh u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc bệnh ung thư lá lách, dược phẩm này chứa tá dược và lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) và lượng hữu hiệu điều trị của một chất điều trị bổ sung hoặc nhiều hơn một chất điều trị bổ sung.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp 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 tính, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu lympho, u lympho dạng nang, bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, bệnh u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc bệnh ung thư lá lách ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I)

và lượng hữu hiệu điều trị của một chất điều trị bổ sung hoặc nhiều hơn một chất điều trị bổ sung.

Sản phẩm chuyển hóa của hợp chất có công thức (I), được tạo ra bởi quá trình chuyển hóa in vitro hoặc in vivo, cũng có thể dùng để điều trị bệnh liên quan đến protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình.

Một số hợp chất tiền chất có thể được chuyển hóa in vitro hoặc in vivo để tạo ra hợp chất có công thức (I) cũng có thể dùng để điều trị bệnh liên quan đến sự biểu hiện của protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình.

Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng muối cộng axit, muối cộng bazơ hoặc ion lưỡng tính. Muối của hợp chất này được điều chế trong quá trình tách hoặc sau khi tinh chế hợp chất. Muối cộng axit của hợp chất là muối thu được từ phản ứng của hợp chất này với axit. ví dụ, 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 này được dự định là thuộc phạm vi sáng chế. Muối cộng bazơ của hợp chất là muối thu được từ phản ứng của hợp chất này với hydroxit, cacbonat hoặc bicacbonat của cation như lithi, natri, kali, canxi, và magie.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng, ví dụ, trong miệng, đường mắt, đường miệng, đường thẩm thấu, ngoài đường tiêu hóa (trong cơ, trong màng bụng, trong xương ức, trong tĩnh mạch, dưới da), đường trực tràng, khu trú, qua chân bì hoặc âm đạo.

Lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) tùy thuộc vào người được điều trị, rối loạn được điều trị và mức độ nặng của nó, dược phẩm chứa hợp chất, thời gian sử dụng, đường sử dụng, thời gian điều trị, hiệu lực của hợp chất, tốc độ thanh thải của nó và việc có hoặc không đồng sử dụng dược chất khác. Lượng hợp chất theo sáng chế có công thức (I) sử dụng để bào chế dược phẩm để sử dụng hàng ngày cho bệnh nhân với liều đơn hoặc các liều chia nhỏ nằm trong khoảng từ 0,03 đến 200

mg/kg thể trọng. Dược phẩm dạng liều đơn chứa lượng hợp chất này hoặc kết hợp các phân liều của chúng.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng có hoặc không có tá dược. Tá dược bao gồm, ví dụ, chất bao nang hoặc chất phụ gia như chất làm tăng hấp thu, chất chống oxy hóa, chất kết dính, chất đệm, chất phủ, chất màu, chất pha loãng, chất phân rã, chất nhũ hóa, chất độn, chất điều vị, chất tạo ẩm, chất làm trơn, chất tạo mùi thơm, chất bảo quản, chất đẩy, chất trợ tháo khuôn, chất tiệt trùng, chất tạo ngọt, chất hòa tan, chất thấm ướt và hỗn hợp của chúng.

Tá dược để bào chế dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) để sử dụng 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, cross-povidon, 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 oliu, dầu đậu phụng, 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 nành, axit stearic, stearyl fumarat, sucroza, chất hoạt động bề mặt, bột talc, tragacant, rượu tetrahydrofurfurylic, triglyxerit, nước, và hỗn hợp của chúng. Tá dược để bào chế dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có công thức (I) để sử dụng cho mắt hoặc qua đường miệng ở dạng liều lỏng bao gồm, ví dụ, 1,3-butylen glycol, dầu thầu dầu, dầu ngô, dầu hạt bông, etanol, este của axit béo và sorbitan, dầu mầm, dầu lạc, glyxerol, isopropanol, dầu oliu, polyetylen glycol, propylen glycol, dầu vừng, nước và hỗn hợp của chúng. Tá dược để bào chế dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có công thức (I) để sử dụng bằng cách thẩm thấu bao gồm, ví dụ, cloflohydrocacbon, etanol, nước và hỗn hợp của chúng. Tá dược để bào chế dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có công thức (I) để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm, ví dụ, 1,3-butandiol, dầu thầu dầu, dầu ngô, dầu hạt bông, dextroza, dầu mầm, dầu lạc, liposom, axit oleic, dầu oliu, dầu lạc, dung dịch Ringer, dầu cây rum, dầu vừng, dầu đậu nành, dung dịch natri clorua USP hoặc đẳng trương, nước và hỗn hợp của chúng. Tá dược để bào chế dược

phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có công thức (I) để sử dụng qua đường trực tràng hoặc âm đạo bao gồm, ví dụ, bơ cacao, polyetylen glycol, sáp và hỗn hợp của chúng.

Hợp chất có công thức (I) được cho là hữu ích khi được sử dụng cùng với chất alkyl hóa, chất ức chế tạo mạch, kháng thể, chất chống chuyển hóa, chất chống nguyên phân, chất chống tăng sinh, chất kháng virut, chất ức chế aurora kinaza, chất thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình khác (ví dụ, chất ức chế Bcl-xL, Bcl-w và Bfl-1), chất hoạt hóa con đường thụ thể gây chết tế bào, chất ức chế Bcr-Abl kinaza, kháng thể hai giá tạo sự liên kết với tế bào T (Bi-Specific T cell Engager: BiTE), thể tiếp hợp kháng thể-dược chất, chất làm thay đổi đáp ứng sinh học, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin, chất ức chế chu trình tế bào, chất ức chế xyclooxygenaza-2, DVD, chất ức chế thụ thể thụ thể tương đồng với gen gây ung thư (ErbB2) của virut gây bệnh bạch cầu, chất ức chế yếu tố sinh trưởng, chất ức chế protein sốc nhiệt (HSP)-90, chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC), chất điều trị hormon, thuốc miễn dịch, chất ức chế đối với chất ức chế protein gây chết tế bào theo chương trình (inhibitors of apoptosis proteins: IAPs), thuốc kháng sinh xen kẽ, chất ức chế kinaza, chất ức chế kinesin, chất ức chế Jak2, chất ức chế đích rapamyxin ở động vật có vú, microARN, chất ức chế kinaza được điều hòa bởi tín hiệu ngoại bào hoạt hóa bởi tác nhân phân bào, protein gắn kết đa hóa trị, thuốc kháng viêm không steroit (non-steroid anti-inflammatory drugs: NSAID), chất ức chế poly ADP (adenosin diphosphat)-riboza polymerase (PARP), chất hóa trị liệu platin, chất ức chế kinaza tương tự polo (Plk), chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza (PI3K), chất ức chế proteosom, chất tương tự purin, chất tương tự pyrimidin, chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể, alkaloit thực vật etinoit/deltoit, axit ribonucleic ức chế nhỏ (small inhibitory ribonucleic acid: siRNA), chất ức chế topoisomeraza, chất ức chế ubiquitin ligaza, và chất tương tự, và kết hợp với một hoặc nhiều chất này.

Kháng thể BiTE là kháng thể hai giá điều khiển tế bào T tấn công tế bào ung thư bằng cách gắn đồng thời với hai tế bào này. Sau đó, tế bào T tấn công tế bào ung thư đích. ví dụ về kháng thể BiTE bao gồm adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) và kháng thể tương tự. Không bị giới hạn bởi lý thuyết, một trong số các cơ chế mà nhờ đó tế bào T tạo ra sự chết theo chương trình của tế bào ung thư đích là nhờ sự xuất bào của các thành phần hạt gây tiêu tế bào, bao gồm perforin và granzym B. Về mặt này, Bcl-2 đã được chứng minh là có tác dụng

làm yếu đi sự cảm ứng quá trình gây chết tế bào do cả perforin và granzym B. Các dữ liệu này gợi ý rằng việc ức chế Bcl-2 có thể làm tăng tác dụng gây độc tế bào do tế bào T tạo ra khi được hướng đích vào tế bào ung thư (V.R. Sutton, D.L. Vaux và J.A. Trapani, *J. of Immunology* **1997**, 158 (12), 5783).

SiARN là các phân tử có bazơ ARN nội sinh hoặc nucleotit được cải biến hóa học. Các cải biến này không làm mất đi hoạt tính tế bào, mà làm tăng tính ổn định và/hoặc tăng hiệu lực tế bào. ví dụ về các cải biến hóa học bao gồm nhóm phosphorothioat, 2'-deoxynucleotit, ribonucleotit chứa 2'-OCH_3, 2'-F-ribonucleotit, 2'-metoxyetyl ribonucleotit, hỗn hợp của chúng và nhóm tương tự. siARN có thể có chiều dài khác nhau (ví dụ, 10-200 cặp bazơ) và cấu trúc khác nhau (ví dụ, kẹp tóc, sợi đơn/đôi, cấu trúc lồi, điểm cắt/khe hở, bắt cặp sai) và được xử lý trong các tế bào để làm bất hoạt gen hoạt tính. siARN sợi kép (dsRNA) có thể có số nucleotit bằng nhau trên mỗi sợi (đầu bằng) hoặc có đầu không đối xứng (đoạn nhô ra). Đoạn nhô ra gồm 1-2 nucleotit có thể có mặt trên sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa, cũng như có mặt trên đầu 5' và/ hoặc đầu 3' của sợi cho trước. ví dụ, siARN hướng đích Mcl-1 đã được chứng minh là làm 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) trong nhiều dòng tế bào u (Tse et. al, *Cancer Research* **2008**, 68(9), 3421 và tài liệu viện dẫn trong đó).

Protein gắn kết đa hóa trị là protein gắn chứa hai hoặc nhiều vị trí gắn kết kháng nguyên. Protein gắn kết đa hóa trị được xử lý để có ba hoặc nhiều vị trí gắn kết kháng nguyên và thường không là kháng thể có trong tự nhiên. Thuật ngữ "protein gắn kết đa hóa trị" dùng để chỉ protein gắn có thể gắn hai hoặc nhiều đích liên quan hoặc không liên quan. Protein gắn vùng biến đổi kép (Dual variable domain: DVD) là protein gắn có hóa trị bốn hoặc đa hóa trị gắn với protein chứa hai hoặc nhiều vị trí gắn kết kháng nguyên. Các DVD này có thể là đơn giá (tức là có thể gắn một kháng nguyên) hoặc đa giá (tức là có thể gắn hai hoặc nhiều kháng nguyên). Protein gắn DVD chứa hai polypeptit DVD chuỗi nặng và hai polypeptit DVD chuỗi nhẹ được gọi là Ig DVD. Mỗi nửa Ig DVD chứa polypeptit DVD chuỗi nặng, polypeptit DVD chuỗi nhẹ, và hai

vị trí gắn kết kháng nguyên. Mỗi vị trí gắn bao gồm vùng khả biến chuỗi nặng và vùng khả biến chuỗi nhẹ có tổng cộng 6 CDR tham gia vào việc gắn kết kháng nguyên cho một vị trí gắn kết kháng nguyên.

Chất alkyl hóa bao gồm altretamin, AMD-473, AP-5280, apaziquon, bendamustin, brostalixin, busulfan, carboquon, carmustin (BCNU), clorambuxil, CLORETAZINE® (laromustin, VNP 40101M), xyclophosphamit, decarbazin, estramustin, fotemustin, glufosfamit, ifosfamit, KW-2170, lomustin (CCNU), mafosfamit, melphalan, mitobronitol, mitolactol, nimustin, nitơ mustard N-oxit, ranimustin, temozolomit, thiotepa, TREANDA® (bendamustin), treosulfan, rofosfamit và chất tương tự.

Chất ức chế tạo mạch bao gồm chất ức chế kinaza tyrosin thụ thể đặc hiệu nội mô (Tie-2), chất ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu bì (epidermal growth factor receptor: EGFR), chất ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng insulin 2 (insulin growth factor-2 receptor: IGFR-2), chất ức chế metaloproteinaza gian bào 2 (matrix metalloproteinase-2: MMP-2), chất ức chế metaloproteinaza gian bào 9 (matrix metalloproteinase-9: MMP-9), chất ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (platelet-derived growth factor receptor: PDGFR), chất tương tự trombospondin, chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể yếu tố sinh trưởng nội mô mạch (vascular endothelial growth factor receptor: VEGFR) và chất tương tự.

Chất chống chuyển hóa bao gồm ALIMTA® (pemetrexed dinatri, LY231514, MTA), 5-azacitidin, XELODA® (capecitabin), carmofur, LEUSTAT® (cladribin), clofarabin, xytarabin, xytarabin ocfosfat, xytosin arabinosit, dexitabin, deferoxamin, doxifluridin, eflornithin, EICAR (5-etynyl-1-β -D-ribofuranosylimidazol-4-carboxamit), enocitabin, ethnylxytidin, fludarabin, 5-flouracil một mình hoặc kết hợp với leucovorin, GEMZAR® (gemcitabin), hydroxyure, ALKERAN®(melphalan), mercaptopurin, 6-mercaptopurin ribosit, metotrexat, axit mycophenolic, nelarabin, nolatrexed, ocfosfat, pelitrexol, pentostatin, raltitrexed, Ribavirin, triapin, trimetrexat, S-1, tiazofurin, tegafur, TS-1, vidarabin, UFT và chất tương tự.

Chất kháng virut bao gồm ritonavir, hydroxycloquin và chất tương tự.

Chất ức chế kinaza Aurora bao gồm ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, chất ức chế kinaza đặc hiệu Aurora A, chất ức chế kinaza đặc hiệu Aurora B và chất ức chế kinaza đặc hiệu với tất cả Aurora và chất tương tự.

Chất ức chế protein Bcl-2 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 chất tương tự.

Chất ức chế kinaza Bcr-Abl bao gồm DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) và chất tương tự.

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 chất tương tự.

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 chất tương tự.

Chất ức chế EGFR bao gồm ABX-EGF, liposom miễn dịch kháng EGFR, vacxin EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, kháng thể IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib hoặc OSI-774), TP-38, protein dung hợp EGFR, TYKERB® (lapatinib) và chất tương tự.

Chất ức chế thụ thể ErbB2 bao gồm CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacxin HER2), APC-8024 (vacxin HER-2), kháng thể hai giá kháng HER/2neu, B7.her2IgG3, kháng thể hai giá ba chức AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 và chất tương tự.

Chất ức chế histon deaxetylaza bao gồm depsipeptit, LAQ-824, MS-275, trapoxin, axit suberoylanilit hydroxamic (SAHA), TSA, axit valproic và chất tương tự.

Chất ức chế HSP-90 bao gồm 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamyxin, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (kháng thể tái tổ hợp của người với HSP-90), NCS-683664, PU24FCl, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 và chất tương tự.

Chất ức chế đối với chất ức chế protein gây chết tế bào theo chương trình bao gồm HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 và chất tương tự.

Thể tiếp hợp dược chất kháng thể bao gồm kháng thể kháng CD22-MC-MMAF, kháng thể kháng CD22-MC-MMAE, kháng thể kháng CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 và chất tương tự

Chất hoạt hóa con đường thụ thể chết bao gồm TRAIL, kháng thể hoặc chất khác hướng đích TRAIL hoặc thụ thể chết (ví dụ, DR4 và DR5) như Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 và trastuzumab.

Chất ức chế kinesin bao gồm chất ức chế Eg5 như AZD4877, ARRY-520; chất ức chế CENPE như GSK923295A và chất tương tự.

Chất ức chế JAK-2 bao gồm CEP-701 (lesaurtinib), XL019 và INCB018424 và chất tương tự.

Chất ức chế MEK bao gồm ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 và chất tương tự.

Chất ức chế mTOR bao gồm AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamyxin, temsirolimus, chất ức chế TORC1/TORC2 cạnh tranh ATP, bao gồm PI-103, PP242, PP30, Torin 1 và chất tương tự.

Thuốc kháng viêm không steroit bao gồm AMIGESIC® (salsalat), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofen), ORUDIS® (ketoprofen), RELAFEN® (nabumeton), FELDENE® (piroxicam), kem ibuprofen, ALEVE® (naproxen) và NAPROSYN® (naproxen), VOLTAREN® (diclofenac), INDOCIN® (indomethaxin), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetin), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozin) và chất tương tự.

Chát ức chế PDGFR bao gồm C-451, CP-673, CP-868596 và chất tương tự.

Chất hóa trị liệu platin bao gồm cisplatin, ELOXATIN® (oxaliplatin) eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, PARAPLATIN® (carboplatin), satraplatin, picoplatin và chất tương tự.

Chất ức chế kinaza tương tự polo bao gồm BI-2536 và chất tương tự.

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 chất tương tự.

Chất tương tự trombospondin bao gồm ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 và chất tương tự.

Chất ức chế VEGFR bao gồm AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (ribozym có tác dụng 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 chất tương tự.

Chất kháng sinh bao gồm thuốc kháng sinh xen kẽ aclarubicin, actinomyxin D, amrubicin, anamyxin, adriamyxin, BLENOXANE® (bleomyxin), daunorubicin, CAELYX® hoặc MYOCET® (liposomal doxorubicin), elsamitrucin, epirbucin, glarbuicin, ZAVEDOS® (idarubicin), mitomyxin C, nemorubicin, neocarzinostatin, peplomyxin, pirarubicin, rebecamyxin, stimalamer, streptozocin, VALSTAR® (valrubicin), zinostatin và chất tương tự.

Chất ức chế topoisomeraza bao gồm aclarubicin, 9-aminocamptothexin, amonafit, amsacrin, becatecarin, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR® (irinotecan hydroclorua), camptothecin, CARDIOXANE® (dexrazoxin), diflomotecan, edotecarin, ELLENCE® hoặc PHARMORUBICIN® (epirubicin), etoposit, exatecan, 10-hydroxycamptothexin, gimatecan, lurtotecan, mitoxantron, orathecin, pirarbucin, pixantron, rubitecan, sobuzoxan, SN-38, tafluposit, topotecan và chất tương tự.

Kháng thể bao gồm AVASTIN® (bevacizumab), kháng thể đặc hiệu CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), kháng thể đặc hiệu IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX®

(WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, kháng thể CD20 typ I và II và chất tương tự.

Chất điều trị hormon bao gồm ARIMITX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestan), arzoxifen, CASODEX® (bicalutamit), CETROTIDE® (cetrorelix), degarelix, deslorelin, DESOPAN® (trilostan), dexametason, DROGENIL® (flutamit), EVISTA® (raloxifen), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifen), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestan, glucocorticoit, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (sevelamer cacbonat), lasofoxifen, leuprolit axetat, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepriston), NILANDRON™ (nilutamit), NOLVADEX® (tamoxifen xitrat), PLENAXIS™ (abarelix), prednison, PROPECIA® (finasteride), rilostan, SUPREFACT® (buserelin), TRELSTAR® (hormon giải phóng hormon thể vàng (luteinizing hormone releasing hormone: LHRH)), VANTAS® (thuốc cấy Histrelin), VETORYL® (trilostan hoặc modrastan), ZOLADEX® (fosrelin, goserelin) và chất tương tự.

Deltoit và retinoit bao gồm seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinit, PANRETIN® (aliretinoin), ATRAGEN® (liposom tretinoin), TARGRETIN® (bexaroten), LGD-1550 và chất tương tự.

Chất ức chế PARP bao gồm ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 và chất tương tự.

Alkaloit thực vật bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vincristin, vinblastin, vindesin, vinorelbin và chất tương tự.

Chất ức chế proteasom bao gồm VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 và chất tương tự.

Ví dụ về thuốc miễn dịch bao gồm interferon và chất tăng cường miễn dịch khác. Interferon bao gồm interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, interferon beta, interferon gama-1a, ACTIMMUNE® (interferon gama-1b) hoặc interferon gama-n1, hỗn hợp của chúng và chất tương tự. Các chất khác bao gồm ALFAFERONE® ,(IFN-α), BAM-002 (glutathion oxy hóa), BEROMUN® (tasonermin), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), kháng nguyên lympho bào gây độc tế bào 4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4: CTLA4), decarbazin, denileukin, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, alpha interferon bạch cầu, imiquimod, MDX-010 (kháng CTLA-4), vacxin phòng u melanin,

mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicin), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, teceleukin, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (thuốc điều trị miễn dịch, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (chất đặc hiệu của Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclodecaoxit (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleukin), ZADAXIN® (thymalfasin), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan) và chất tương tự.

Chất làm thay đổi đáp ứng sinh học là chất làm thay đổi cơ chế bảo vệ của sinh vật sống hoặc đáp ứng sinh học, như sự sống, sự sinh trưởng và biệt hóa của tế bào mô để làm cho chúng có hoạt tính kháng u và bao gồm krestin, lentinan, sizofiran, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex và chất tương tự.

Chất tương tự pyrimidin bao gồm cytarabin (ara C hoặc Arabinosit C), xytosin arabinosit, doxifluridin, FLUDARA® (fludarabin), 5-FU (5-flouraxil), floxuridin, GEMZAR® (gemcitabin), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triaxetyluridin troxacitabin) và chất tương tự.

Chất tương tự purin bao gồm LANVIS® (thioguanin) và PURI-NETHOL® (mercaptopurin).

Chất chống nguyên phân bao gồm batabulin, epothilon D (KOS-862), N-(2-((4-hydroxyphenyl)amino)pyridin-3-yl)-4-metoxybenzensulfonamit, ixabepilon (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilon, XRP-9881 (larotaxel), vinflunin, ZK-EPO (epothilon tổng hợp) và chất tương tự.

Chất ức chế ubiquitin ligaza bao gồm chất ức chế MDM2, như nutlin, chất ức chế NEDD8 như MLN4924 và chất tương tự.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng làm chất nhạy phóng xạ để làm tăng hiệu quả của việc xạ trị. ví dụ về xạ trị bao gồm xạ trị chùm tia ngoài, xạ trị xa, xạ trị gần và xạ trị nguồn kín và nguồn hở và các phương pháp xạ trị tương tự.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp với chất hóa trị liệu khác như ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (chất ức chế farnesyl transferaza), ADVEXIN® (vacxin Ad5CMV-p53), ALTOCOR® hoặc MEVACOR® (lovastatin), AMPLIGEN® (poly I:poly C12U, là một 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 u), canvaxin (vacxin), CEAVAC® (vacxin ngừa ung thư), CELEUK® (celmoleukin), CEPLENE® (histamin dihydroclorua), CERVARIX® (vacxin ngừa virut gây u nhú ở người), CHOP® (C: CYTOXAN® (xyclophosphamit); H: ADRIAMYXIN® (hydroxydoxorubicin); O: Vincristin (ONCOVIN®); P: prednison), CYPAT™ (cyproteron axetat), combrestatin A4P, DAB(389)EGF (vùng xúc tác và chuyển đoạn của độc tố vi khuẩn gây bệnh bạch hầu được dung hợp qua nhóm liên kết His-Ala với yếu tố sinh trưởng biểu bì của người) hoặc TransMID-107R™ (độc tố vi khuẩn gây bệnh bạch hầu), dacarbazin, dactinomyxin, axit 5,6-dimetylxantenon-4-axetic (DMXAA), eniluracil, EVIZON™ (squalamin lactat), DIMERICINE® (thuốc rửa liposom T4N5), discodermolit, DX-8951f (exatecan mesylat), enzastaurin, EPO906 (epithilon B), GARDASIL® (vacxin tái tổ hợp bốn giá phòng virut gây bệnh u nhú ở người (Typ 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacxin thể tiếp hợp gangliosit), GVAX® (vacxin phòng bệnh ung thư tuyến tiền liệt), halofuginon, histerelin, hydroxycarbamit, axit ibandronic, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), IL-13-pseudomonas exotoxin, interferon-α, interferon-γ, JUNOVAN™ hoặc MEPACT™ (mifamurtit), lonafarnib, 5,10-metylentetrahydrofolat, miltefosin (hexadexylphosphocholin), NEOVASTAT®(AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexat glucuronat), NIPENT® (pentostatin), ONCONASE® (enzym ribonucleaza), ONCOPHAGE® (vacxin điều trị u melanin), ONCOVAX® (vacxin IL-2), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (thuốc tế bào trên cơ sở kháng thể), OVAREX® MAb (kháng thể đơn dòng của chuột), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponin aglycon từ nhân sâm chứa 20(S)protopanaxadiol (aPPD) và 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacxin nghiên cứu bệnh ung thư), pegaspargaza, PEG Interferon A, phenoxodiol, procarbazin, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomit), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotit), SORIATANE® (acitretin), staurosporin (*Streptomyces staurospores*), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroten), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamit, TLK286), temilifen, TEMODAR® (temozolomit), tesmilifen, talidomit, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (2-amino-3,4-dihydro-6-metyl-4-oxo-5-(4-pyridylthio)quinazolin

dihydroclorua), TNFERADE™ (vectơ adenovirut: vật mang ADN chứa gen yếu tố hoại tử u-α), TRACLEER® hoặc ZAVESCA® (bosentan), tretinoin (Retin-A), tetrandrin, TRISENOX® (arsen trioxit), VIRULIZIN®, ukrain (dẫn xuất của alkaloit từ cây G*reater Celandine* (một loài cây dại có hoa vàng)), vitaxin (kháng thể kháng alphavbeta3), XCYTRIN® (motexafin gadolinium), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedin), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxan), ZOMETA® (axit zolendronic), zorubicin và chất tương tự.

Dữ liệu

Việc xác định lợi ích của hợp chất có công thức (I) để làm chất kết dính với và chất ức chế protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình được thực hiện bằng cách sử dụng thử nghiệm truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải theo thời gian (the Time Resolved-Fluorescence Resonance Energy Transfer: TR-FRET). Kháng thể Tb kháng GST là sản phẩm của Invitrogen (Catalog No. PV4216).

Tổng hợp đoạn dò

Tất cả các chất phản ứng được sử dụng như được mua của nhà sản xuất nếu không được chỉ rõ theo cách khác. 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 hexalophosphat (HBTU), N-hydroxybenzotriazol (HOBt) và piperidin là sản phẩm của Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA hoặc American Bioanalytical, Natick, MA. Hộp nạp sẵn axit 9-florenylmetyloxycacbonyl (Fmoc) amin (Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmor-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH) là sản phẩm của ABI hoặc Anaspec, San Jose, CA. Nhựa tổng hợp peptit (Fmoc-Rink amit MBHA resin) và Fmoc-Lys(Mtt)-OH là sản phẩm của Novabiochem, San Diego, CA. Chất đồng phân đơn 6-carboxyfloresxein sucxinimidyl este (6-FAM-NHS) là sản phẩm của Anaspec. Axit trifloaxetic (TFA) là sản phẩm của Oakwood Products, West Columbia, SC. Thioanisol, phenol, triisopropylsilan (TIS),

3,6-dioxa-1,8-octandithiol (DODT) và isopropanol là sản phẩm của Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. Phổ khối ion hóa giải hấp thụ laze có nền hỗ trợ (Matrix-assisted laser desorption ionization mass-spectra: MALDI-MS) được ghi trên phổ khối kế Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS). Phổ khối phóng electron (Electrospray mass-spectra: ESI-MS) được ghi trên thiết bị Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) theo cả kiểu ion dương và âm.

Quy trình chung tổng hợp peptit pha rắn (Solid-Phase Peptit Synthesis: SPPS)

Peptit được tổng hợp với bình nạp sẵn 250µmol nhựa Wang trên thiết bị tổng hợp peptit ABI 433A bằng cách sử dụng chu trình kết hợp Fastmoc™ với quy mô 250µmol. Cột nhựa nạp sẵn chứa 1mmol Fmoc-axit amin chuẩn, chỉ khác vị trí gắn của phân tử mang huỳnh quang, trong đó 1mmol Fmoc-Lys(Mtt)-OH được cho vào cột nhựa, được sử dụng kết hợp với theo dõi thông tin phản hồi về tính dẫn. Quá trình axetyl hóa đầu N được thực hiện bằng cách sử dụng 1mmol axit axetic trong cột trong điều kiện kết hợp chuẩn.

Loại bỏ 4-metyltrityl (Mtt) ra khỏi lysin

Nhựa trong thiết bị tổng hợp được rửa ba lần bằng DCM và để ướt. 150ml hỗn hợp diclometan:triisopropylsilan:axit trifloaxetic theo tỷ lệ 95:4:1 được cho chảy qua lớp nhựa trong 30 phút. Hỗn hợp chuyển sang màu vàng đậm, sau đó chuyển dần thành màu vàng nhạt. 100ml DMF được cho chảy qua lớp này trong 15 phút. Sau đó, nhựa được rửa ba lần bằng DMF và lọc. Thử nghiệm ninhydrin có tín hiệu mạnh của amin bậc nhất.

Đánh dấu nhựa bằng 6-carboxyfloresxein-NHS (6-FAM-NHS)

Nhựa được xử lý bằng 2 đương lượng 6-FAM-NHS trong 1% DIEA/DMF và khuấy hoặc lắc ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Khi kết thúc, nhựa được để ráo, rửa ba lần bằng DMF, ba lần bằng (1× DCM và 1× metanol) và sấy để thu được nhựa màu da cam âm tính theo phép thử ninhydrin.

Quy trình chung tách và loại nhóm bảo vệ của peptit liên kết với nhựa

Peptit được tách ra khỏi nhựa bằng cách lắc trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường trong hỗn hợp tách bao gồm 80% TFA, 5% nước, 5% thioanisol, 5% phenol, 2,5% TIS, và 2,5% EDT (1ml/0,1g nhựa). Nhựa được loại bỏ bằng cách lọc và rửa hai lần bằng TFA. TFA được làm bay hơi ra khỏi nước 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 sấy để thu được peptit thô.

Quy trình chung tinh chế peptit

Peptit thô được tinh chế trên hệ thống HPLC điều chế Gilson chạy chương trình phần mềm phân tích Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) trên cột ép xuyên tâm chứa hai đoạn 25 × 100mm nạp hạt Delta-Pak™ C18 15µm có cỡ lỗ xốp 100Å và rửa giải bằng một trong số các phương pháp gradien nêu dưới đây. 1 đến 2ml dung dịch peptit thô (10mg/ml trong 90% DMSO/nước) được tinh chế cho một lần bơm mẫu. Các đỉnh chứa sản phẩm từ mỗi lần phân tích mẫu được kết hợp và làm đông khô nhanh. Tất cả các mẫu điều chế được phân tích ở tốc độ 20ml/phút bằng dung môi rửa giải như dung dịch đệm A: 0,1% TFA-nước và dung dịch đệm B: axetonitril.

Quy trình chung phân tích HPLC

Quy trình HPLC phân tích được thực hiện trên hệ thống Hewlett-Packard 1200 với bộ phát hiện dạng mảng điôt và bộ phát hiện huỳnh quang Hewlett-Packard 1046A chạy chương trình phần mềm HPLC 3D ChemStation phiên bản A.03.04 (Hewlett-Packard. Palo Alto, CA) trên cột YMC 4,6 × 250mm được nạp hạt ODS-AQ 5µm có kích thước lỗ xốp 120Å và rửa giải bằng một trong số các phương pháp gradien nêu dưới đây sau khi cân bằng sơ bộ ở điều kiện ban đầu trong 7 phút. 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 gradien là 1ml/phút.

F-Bak: Đoạn dò peptit Axetyl-GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)INR-NH_2 (SEQ ID NO: 1)

Nhựa Fmoc-Rink amit MBHA được kéo dài bằng cách sử dụng quy trình chung tổng hợp peptit để tạo ra peptit liên kết với nhựa được bảo vệ (1,020g). Nhóm Mtt được loại bỏ, đánh dấu bằng 6-FAM-NHS và cắt và loại nhóm bảo vệ như được mô tả

ở trên để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu da cam (0,37g). Sản phẩm này được tinh chế bằng RP-HPLC. Các phân đoạn ở bên kia đỉnh chính được thử nghiệm bằng phương pháp phân tích RP-HPLC, và các phân đoạn tinh khiết được tách và làm đông khô, với đỉnh chính là hợp chất nêu ở đề mục này (0,0802g) dưới dạng chất rắn màu vàng; MALDI-MS m/z = 2137,1 $[(M+H)^+]$.

Phương pháp khác tổng hợp đoạn dò peptit F-Bak: Axetyl-GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)INR-NH_2 (SEQ ID NO: 1)

Peptit được bảo vệ được lắp ráp trên 0,25mmol nhựa Fmoc-Rink amit MBHA (Novabiochem) trên thiết bị tổng hợp peptit tự động Applied Biosystems 433A chạy các chu trình kết hợp Fastmoc™ bằng cách sử dụng cột nhựa nạp sẵn chứa 1mmol axit amin, chỉ khác là lysin được đánh dấu bằng floresxein(6-FAM), trong đó 1mmol Fmoc-Lys(4-metyltrityl) được cân vào cột. Nhóm axetyl đầu N được đưa vào bằng cách cho 1mmol axit axetic vào cột và kết hợp như được mô tả ở trên. Loại bỏ chọn lọc nhóm 4-metyltrityl bằng cách cho dung dịch DCM:TIS:TFA tỷ lệ 95:4:1 (theo thể tích) chảy qua nhựa trong 15 phút, sau đó tôi bằng dòng dimetylformamit. Chất đồng phân đơn 6-carboxyfloresxein-NHS được cho phản ứng với mạch bên lysin trong 1% DIEA trong DMF và được khẳng định là hoàn toàn bằng cách thử bằng ninhydrin. Peptit được tách ra khỏi nhựa và mạch bên được loại nhóm bảo vệ bằng cách xử lý bằng hỗn hợp 80:5:5:5:2,5:2,5 TFA/nước/phenol/ thioanisol/triisopropylsilan: 3,6-dioxa-1,8-octandithiol (theo thể tích), và peptit thô được thu hồi bằng cách kết tủa bằng dietyl ete. Peptit thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha, và độ tinh khiết và việc nhận dạng nó được khẳng định bằng bằng phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha phân tích và phổ khối giải hấp thụ laze hỗ trợ bởi nền (m/z = 2137,1 ($(M+H)^+$)).

Thử nghiệm truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải theo thời gian (Time Resolved-Fluorescence Resonance Energy Transfer: TR-FRET)

Hợp chất đại diện được pha loãng theo bậc trong dimetyl sulfoxit (DMSO) bằng cách bắt đầu ở nồng độ 50µM (2× nồng độ bắt đầu; 10% DMSO) và 10µl được chuyển vào đĩa có 384 lỗ. Sau đó, 10µl hỗn hợp protein/đoạn dò/kháng thể được bổ sung vào mỗi lỗ ở nồng độ cuối được nêu trong Bảng 1. Sau đó, các mẫu được trộn trên máy lắc

trong 1 phút và ủ trong 3 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Đối với mỗi thử nghiệm, hỗn hợp đoạn dò/kháng thể và protein/đoạn dò/kháng thể được đưa vào mỗi đĩa thử nghiệm để làm mẫu đối chứng âm và dương tương ứng. Mức độ phát huỳnh quang được xác định trên Envision (Perkin Elmer) bằng cách sử dụng bộ lọc kích thích 340/35 nm và bộ lọc phát xạ 520/525 (peptit F-Bak) và 495/510 nm (kháng thể kháng histidin được đánh dấu bằng Tb). Hằng số phân ly (K_i) được thể hiện trong bảng 2 dưới đây và được xác định bằng cách sử dụng công thức 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, đoạn dò và kháng thể được sử dụng trong thử nghiệm TR-FRET

Protein	Đoạn dò	Protein (nM)	Đoạn dò (nM)	Kháng thể	Kháng thể (nM)
GST-Bcl-2	Đoạn dò peptit F-Bak Axetyl-GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)INR-NH_2 (SEQ ID NO: 1)	1	100	Tb-kháng-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 trong 3 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Đối với mỗi thử nghiệm, đoạn dò/kháng thể và protein/đoạn dò/kháng thể được đưa vào mỗi đĩa thử nghiệm để làm mẫu đối chứng dương và âm tương ứng. Mức độ phát huỳnh quang được xác định trên thiết bị Envision (Perkin Elmer) bằng cách sử dụng bộ lọc kích thích 340/35nm và bộ lọc phát xạ 520/525 (peptit F-Bak) và 495/510nm (kháng thể kháng histidin được đánh dấu bằng Tb).

Hằng số ức chế (K_i) của các hợp chất theo sáng chế được thể hiện trong bảng 2 dưới đây. Nếu K_i của hợp chất được thể hiện là "<" (nhỏ hơn) một giá trị bằng số nhất định, có nghĩa là ái lực gắn (ví dụ, đối với Bcl-2) là thấp hơn giới hạn phát hiện của thử nghiệm được sử dụng. Hằng số ức chế được xác định bằng cách sử dụng công thức Wang (Wang Zx,. An Exact Mathematical Expression For Describing Competitive Binding Of Two Different Ligands To A Protein Molecule. *FEBS Lett.* **1995**, 360:111-4).

Bảng 2. K_i gắn với Bcl-2 (μM) trong thử nghiệm TR-FRET

Ví dụ #	Ki	Ví dụ #	Ki
1	0,000225	190	0,000026
2	< 0,000010	191	< 0,000010
3	0,000013	192	< 0,000010
4	< 0,000010	193	< 0,000010
5	< 0,000010	194	< 0,000010
6	0,000018	195	< 0,000010
7	0,00492	196	< 0,000010
8	0,000153	197	< 0,000010
9	< 0,000010	198	< 0,000010
10	< 0,000010	199	< 0,000010
11	0,000016	200	< 0,000010
12	< 0,000010	201	0,000014
13	< 0,000010	202	< 0,000010
14	0,002798	203	< 0,000010
15	< 0,000010	204	< 0,000010
16	0,000219	205	< 0,000010
17	0,00009	206	0,000036
18	0,000017	207	0,00003
19	0,000226	208	0,000104
20	0,000181	209	< 0,000010
21	0,000912	210	0,000011
22	0,000291	211	0,000058
23	0,000083	212	0,0001330
24	< 0,000010	213	< 0,000010
25	< 0,000010	214	< 0,000010
26	0,000011	215	< 0,000010
27	0,000134	216	< 0,000010
28	< 0,000010	217	< 0,000010
29	< 0,000010	218	0,000013
30	< 0,000010	219	0,001192
31	< 0,000010	220	0,000988
32	< 0,000010	221	0,000049
33	< 0,000010	222	0,000938
34	0,00001	223	0,000053
35	< 0,000010	224	< 0,000010
36	0,000017	225	0,000196
37	< 0,000010	226	0,000139
38	0,0003	227	< 0,000010
39	0,000012	228	0,026761
40	< 0,000010	229	0,002109

41	< 0,000010	230	0,000031
42	0,000439	231	0,000770
43	0,000012	232	0,001631
44	< 0,000010	233	0,001654
45	< 0,000010	234	0,000115
46	0,000935	235	0,000023
47	< 0,000010	236	0,000033
48	< 0,000010	237	0,000024
49	0,000074	238	< 0,000010
50	0,000021	239	0,000026
51	< 0,000010	240	< 0,000010
52	0,000114	241	< 0,000010
53	< 0,000010	242	0,000057
54	0,002071	243	0,000546
55	< 0,000010	244	0,000281
56	0,000037	245	0,000015
57	0,000063	246	0,000144
58	< 0,000010	247	0,000019
59	0,000203	248	0,000029
60	< 0,000010	250	0,000412
61	0,000091	251	0,000571
62	< 0,000010	252	< 0,000010
63	< 0,000010	253	0,000052
64	< 0,000010	254	< 0,000010
65	< 0,000010	255	< 0,000010
66	< 0,000010	256	< 0,000010
67	< 0,000010	257	0,000052
68	0,000012	258	< 0,000010
69	0,001157	259	< 0,000010
70	0,003964	260	0,000016
71	0,00001	261	0,000134
72	< 0,000010	262	< 0,000010
73	< 0,000010	263	0,000156
74	0,000029	264	0,000036
75	< 0,000010	265	< 0,000010
76	0,000196	266	< 0,000010
77	0,000213	267	0,000035
78	< 0,000010	268	< 0,000010
79	< 0,000010	269	0,000016
80	< 0,000010	270	< 0,000010
81	< 0,000010	271	0,000039
82	0,000328	272	0,000031
83	0,000071	273	0,000035
84	0,000123	274	0,000040

85	0,000391	275	< 0,000010
86	0,000498	276	< 0,000010
87	0,000618	277	< 0,000010
88	0,000672	278	0,000252
89	0,000073	279	0,000035
90	0,000013	280	0,000071
91	0,000487	281	0,000145
92	0,000128	282	< 0,000010
93	0,003461	283	< 0,000010
94	0,000678	284	0,000024
95	0,000014	285	< 0,000010
96	0,000014	286	< 0,000010
97	0,000017	287	0,000081
98	< 0,000010	288	0,000251
99	0,000233	289	0,000090
100	< 0,000010	290	< 0,000010
101	0,000021	291	< 0,000010
102	0,000094	292	0,000190
103	< 0,000010	293	0,000093
104	0,000016	294	0,000046
105	< 0,000010	295	< 0,000010
106	0,000895	296	0,000512
107	0,000035	297	0,000174
108	< 0,000010	298	< 0,000010
109	0,000127	299	0,000039
110	0,000557	300	0,001627
111	< 0,000010	301	0,002065
112	< 0,000010	302	0,000332
113	< 0,000010	303	0,000044
114	< 0,000010	304	không xác định
115	< 0,000010	305	0,000033
116	< 0,000010	306	0,002067
117	< 0,000010	307	0,000130
118	< 0,000010	308	0,000141
119	< 0,000010	309	0,000023
120	< 0,000010	310	0,000165
121	< 0,000010	311	< 0,000010
122	< 0,000010	312	< 0,000010
123	< 0,000010	313	0,001102
124	< 0,000010	314	0,000042
125	< 0,000010	315	0,000052
126	< 0,000010	316	0,000601
127	< 0,000010	317	< 0,000010
128	< 0,000010	318	< 0,000010

129	0,000002	319	< 0,000010
130	< 0,000010	320	< 0,000010
131	< 0,000010	321	< 0,000010
132	< 0,000010	322	< 0,000010
133	< 0,000010	323	0,000104
134	< 0,000010	324	< 0,000010
135	< 0,000010	325	< 0,000010
136	< 0,000010	326	< 0,000010
137	< 0,000010	327	< 0,000010
138	< 0,000010	328	< 0,000010
139	< 0,000010	329	0,000030
140	< 0,000010	330	< 0,000010
141	< 0,000010	331	0,001086
142	0,00013	332	0,000621
143	< 0,000010	333	0,000511
144	< 0,000010	334	0,000572
145	< 0,000010	335	0,000150
146	< 0,000010	336	0,000198
147	< 0,000010	337	< 0,000010
148	< 0,000010	338	0,000013
149	< 0,000010	339	0,000036
150	< 0,000010	340	< 0,000010
151	0,000017	341	< 0,000010
152	< 0,000010	342	< 0,000010
153	< 0,000010	343	< 0,000010
154	< 0,000010	344	< 0,000010
155	0,000059	345	< 0,000010
156	< 0,000010	346	0,000042
157	< 0,000010	347	0,000013
158	< 0,000010	348	0,000034
159	< 0,000010	349	0,000023
160	< 0,000010	350	< 0,000010
161	< 0,000010	351	< 0,000010
162	< 0,000010	352	0,000014
163	< 0,000010	353	< 0,000010
164	< 0,000010	354	0,000010
165	< 0,000010	355	0,000014
166	< 0,000010	356	0,000039
167	< 0,000010	357	< 0,000010
168	< 0,000010	358	< 0,000010
169	0,000021	359	< 0,000010
170	0,000022	360	< 0,000010
171	< 0,000010	361	< 0,000010
172	< 0,000010	362	0,000016

173	< 0,000010	363	0,000017
174	< 0,000010	364	< 0,000010
175	0,000119	365	< 0,000010
176	0,000023	366	0,000024
177	0,000111	367	không xác định
178	0,000076	368	không xác định
179	< 0,000010	369	< 0,000010
180	< 0,000010	370	0,000285
181	0,000017	371	< 0,0000010
182	0,000068	372	không xác định
183	< 0,000010	373	< 0,0000010
184	< 0,000010	374	< 0,0000010
185	0,000022	375	0,00010999
186	0,000047	376	< 0,0000010
187	0,00008	377	< 0,0000010
188	< 0,000010	378	< 0,0000010
189	0,000018		

Hằng số ức chế (K_i) là hằng số phân ly của phức chất enzym-chất ức chế hoặc phức chất protein/phân tử nhỏ, trong đó phân tử nhỏ ức chế bằng cách gắn một protein với một protein hoặc peptit khác. Do đó, giá trị K_i lớn cho thấy ái lực gắn thấp và giá trị K_i nhỏ cho thấy ái lực gắn cao.

Bảng 2 cho thấy hằng số ức chế của sự ức chế của đoạn dò peptit Bak BH3 đối với protein Bcl-2 và cho thấy rằng hợp chất theo sáng chế có ái lực gắn cao đối với protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình. Do đó, hợp chất này được cho là có ích trong việc điều trị các bệnh trong đó protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình được biểu hiện.

Thử nghiệm về khả năng sống của tế bào RS4;11

Dòng tế bào bạch cầu lympho bào cấp tính (Acute bệnh bạch cầu lympho: ALL) RS4;11 được sử dụng làm dòng tế bào sơ cấp của người để đánh giá hoạt tính tế bào của chất chọn lọc Bcl-2 in vitro và hiệu quả của chúng in vivo. Bằng cách xác định đặc điểm của BH3, một thử nghiệm ty thể để phân loại chất phong bế trong con đường chết tế bào theo chương trình nội tại, các nghiên cứu trước đây đã chứng minh rằng tế bào RS4;11 phụ thuộc rất nhiều vào BCL-2 về khả năng sống và mẫn cảm với chất ức chế thành viên của họ Bcl-2 là ABT-737 (Blood, 2008, Vol. 111, 2300-2309). Sự tạo phức thường thấy của Bcl-2 với protein BH3 Bim kích thích sự chết tế bào theo

chương trình trong RS4;11 gợi ý rằng các tế bào này "đã mẫn cảm sơ bộ" hoặc mẫn cảm hơn với sự chết tế bào nhờ tác dụng ức chế protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình mà chúng phụ thuộc vào để sống sót.

Tế bào RS4;11 được ủ trong RPMI-1640 có bổ sung 2 mM L-glutamin, 10% FBS, 1mM natri pyruvat, 2 mM HEPES, 1% penixilin/streptomyxin (Invitrogen), 4,5 g/L glucoza và duy trì ở 37°C trong môi trường chứa 5% CO_2. Để thử nghiệm hoạt tính tế bào của hợp chất in vitro, tế bào được xử lý ở mật độ 50.000 tế bào cho một lỗ trong đĩa vi chuẩn có 96 lỗ với sự có mặt của 10% huyết thanh người trong 48 giờ trong buồng tạo ẩm chứa 5% CO_2. Chỉ số độc tính tế bào EC_{50} được đánh giá bằng cách sử dụng thiết bị chuẩn độ tế bào CellTiter Glo (Promega) theo khuyến cáo của nhà sản xuất. EC_{50} được xác định là tỷ lệ phần trăm tế bào còn sống sau khi xử lý so với tế bào đối chứng không được xử lý.

Bảng 3. EC_{50} của tế bào RS4;11 (μM)

Ví dụ #	EC50	Ví dụ #	EC50
1	0,712	190	0,55068
2	0,783	191	0,00691
3	0,0142	192	0,00241
4	0,01854	193	0,00076
5	0,01241	194	0,00819
6	0,03487	195	0,00207
7	0,192	196	0,00172
8	0,158	197	0,0125
9	0,01476	198	0,03619
10	0,05202	199	0,00506
11	0,01393	200	0,01099
12	0,03471	201	0,59132
13	0,0232	202	0,0438
14	3,8947	203	0,02208
15	0,01276	204	0,16475
16	1,2098	205	0,01059
17	0,475	206	0,05291
18	0,086	207	0,00376
19	0,465	208	0,12121
20	0,191	209	0,0045
21	0,062	210	0,06022
22	0,085	211	0,3073
23	0,045	212	0,01283
24	0,00983	213	0,0060976

25	0,007	214	0,0043751
26	0,05888	215	0,00056038
27	0,33237	216	0,68263
28	0,0419	217	0,0015528
29	0,02047	218	0,0072907
30	0,01529	219	> 1
31	0,01565	220	> 1
32	0,08147	221	0,094771
33	0,00711	222	> 1
34	0,00748	223	0,18208
35	0,29147	224	0,013887
36	0,18137	225	0,56001
37	0,00118	226	0,1178
38	3,5092	227	0,0073566
39	0,01974	228	> 1
40	0,09974	229	> 1
41	0,05801	230	0,052821
42	0,53412	231	0,52301
43	0,27208	232	> 1
44	0,05309	233	> 1
45	0,00992	234	0,13532
46	> 5	235	0,03232
47	0,03265	236	0,04292
48	0,00333	237	0,05316
49	0,35161	238	0,10303
50	0,31264	239	0,023699
51	0,02308	240	0,017266
52	0,19964	241	0,11377
53	0,06674	242	0,22275
54	1,9158	243	0,80718
55	0,0132	244	0,79378
56	0,08654	245	0,083614
57	0,42611	246	0,40218
58	> 5	247	0,092976
59	0,7215	248	0,099588
60	0,05948	250	> 1
61	0,18337	251	0,91782
62	0,02506	252	0,003475
63	0,00751	253	0,049586
64	0,00025	254	0,019908
65	0,00025	255	0,009004
66	0,01893	256	0,017997

67	0,04954	257	0,026002
68	0,10846	258	0,00055345
69	1,7243	259	0,00038795
70	> 5	260	0,0054323
71	0,09165	261	0,18366
72	0,00751	262	0,016346
73	0,02369	263	> 1
74	0,057	264	0,68866
75	0,01509	265	0,0071718
76	0,51131	266	0,0072924
77	0,76196	267	0,06944
78	0,01252	268	0,048792
79	0,0649	269	0,0072346
80	0,06863	270	0,0025216
81	0,04814	271	0,43657
82	0,68383	272	0,84006
83	0,197	273	0,20925
84	0,158	274	0,21418
85	1,95	275	0,14303
86	1,02	276	0,0035006
87	1,18	277	0,0081845
88	0,447	278	0,79393
89	0,06446	279	0,22492
90	0,06299	280	0,45923
91	0,18296	281	0,65371
92	0,08089	282	0,032187
93	> 5	283	0,013096
94	1,6946	284	0,16213
95	0,02954	285	0,057413
96	0,04356	286	0,034464
97	0,05557	287	0,59312
98	0,0229	288	0,39042
99	1,3923	289	0,6687
100	0,13666	290	0,10663
101	0,2991	291	0,016079
102	0,62178	292	0,88938
103	0,03917	293	0,28715
104	0,07125	294	0,12525
105	0,05357	295	0,014803
106	0,82639	296	0,76869
107	0,06117	297	0,59157
108	0,02407	298	0,070305

109	0,18339	299	0,067981
110	0,53638	300	0,76334
111	0,01451	301	> 1
112	0,02063	302	0,38106
113	0,00136	303	0,04776
114	0,01078	304	0,29755
115	0,01184	305	0,032539
116	0,02853	306	0,55348
117	0,0182	307	0,12767
118	0,01294	308	0,257
119	0,01138	309	0,052421
120	0,00147	310	> 1
121	0,05972	311	0,035835
122	0,00185	312	0,016178
123	0,00333	313	> 1
124	0,21224	314	0,66006
125	0,00838	315	0,21027
126	0,05359	316	> 1
127	0,00975	317	0,013313
128	0,00589	318	0,011566
129	0,01484	319	0,0044972
130	0,01059	320	0,050974
131	0,01266	321	0,0188
132	0,02209	322	0,012367
133	0,03186	323	0,71689
134	0,00251	324	0,0045254
135	0,00237	325	0,012319
136	0,00296	326	0,023133
137	0,01272	327	0,0027224
138	0,00152	328	0,0098808
139	0,01681	329	0,42369
140	0,01275	330	0,0097843
141	0,02044	331	0,92638
142	0,34531	332	0,45738
143	0,01914	333	0,46292
144	0,0212	334	> 1
145	0,004	335	0,26951
146	0,01916	336	0,35134
147	0,02618	337	0,001759
148	0,00938	338	0,003399
149	0,01347	339	0,45016
150	0,05103	340	0,05646

151	0,03372	341	0,031652
152	0,02037	342	0,050891
153	0,01723	343	0,12664
154	0,02647	344	0,0066616
155	0,59421	345	0,0092536
156	0,00805	346	0,19003
157	0,01086	347	0,018849
158	0,01793	348	0,050263
159	0,01179	349	0,023086
160	0,08363	350	0,0058378
161	0,03465	351	0,0020618
162	0,01297	352	0,0011961
163	0,00432	353	0,0050512
164	0,01476	354	0,053231
165	0,0051	355	0,018771
166	0,01185	356	0,026623
167	0,00093	357	0,013235
168	0,08867	358	0,0038131
169	0,07626	359	0,0059243
170	0,12515	360	0,0098968
171	0,05272	361	0,00053755
172	0,02053	362	0,031726
173	0,00516	363	0,02643
174	0,12621	364	0,011244
175	> 1	365	0,0030168
176	0,13353	366	0,016548
177	0,15936	367	Không xác định
178	0,20234	368	Không xác định
179	0,04273	369	0,0079974
180	0,0118	370	Không xác định
181	0,10612	371	0,007165
182	0,1234	372	Không xác định
183	0,01753	373	Không xác định
184	0,02323	374	0,015475
185	0,02747	375	0,56013
186	0,06443	376	0,008765
187	0,21494	377	0,002377
188	0,01638	378	0,006764
189	0,14397		

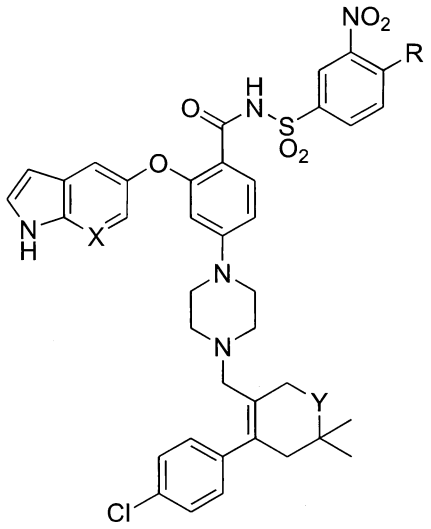
Bảng 3 cho thấy tác dụng của hợp chất có công thức I ức chế chức năng của protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình trong tế bào. Bằng cách xác

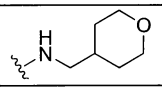
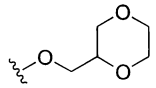
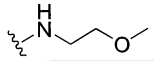
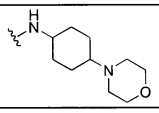
định đặc điểm của BH3, một thử nghiệm ty thể để phân loại chất phong bế trong con đường chết tế bào theo chương trình nội tại, dòng tế bào bạch cầu lympho bào cấp tính (Acute bệnh bạch cầu lympho: ALL) RS4;11 được chứng minh là phụ thuộc rất nhiều vào BCL-2 về khả năng sống và mẫn cảm với chất ức chế thành viên của họ Bcl-2 là ABT-737 (*Blood*, **2008**, Vol. 111, 2300-2309). Khả năng tiêu diệt tế bào RS4;11 của hợp chất là thước đo trực tiếp khả năng của hợp chất ức chế chức năng của protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình. Hợp chất có công thức I là rất hữu hiệu trong việc tiêu diệt tế bào RS4;11 như được chứng minh bằng EC_{50} thấp.

Hợp chất được bộc lộ trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 12/631404, có tên sáng chế "BCL-2-SELECTIVE APOPTOSIS-INDUCING AGENTS FOR THE TREATMENT OF CANCER and IMMUNE DISEASES," nộp ngày 4.12.2009, có thể dùng để điều trị các bệnh ung thư và bệnh tự miễn khác nhau do chúng có hoạt tính đối với protein thuộc họ Bcl-2, và cụ thể hơn là Bcl-2. Các hợp chất này gắn với Bcl-2 với ái lực cao trong thử nghiệm FRET được mô tả trong 12/631404. Việc sử dụng một hoặc nhiều hợp chất này cho tế bào phụ thuộc vào protein Bcl-2 hoặc protein thuộc họ Bcl-2 về khả năng sống, như dòng tế bào u RS4:11 của người bị bệnh bạch cầu có nguồn gốc tế bào B, dẫn đến sự chết tế bào theo chương trình, còn được gọi là sự chết tế bào được lập trình. Mức độ chết tế bào theo chương trình do việc sử dụng hợp chất gây ra được thể hiện bằng EC50 trong thử nghiệm về khả năng sống của tế bào, chỉ số này cho biết số tế bào còn sống sau khi sử dụng hợp chất.

Bảng 4 đưa ra một số hợp chất (được mô tả trong các ví dụ 19, 20, 23 và 92 dưới đây và được mô tả đầy đủ hơn trong 12/631404) có các nhóm thế khác nhau được xác định bằng R, X và Y như đã nêu. Như có thể thấy từ bảng 4, các hợp chất này có xu hướng làm tăng ái lực gắn (K_i) đối với Bcl-2 có mức chết tế bào theo chương trình, hoặc chết tế bào, tăng dần trong dòng tế bào u phụ thuộc Bcl-2 RS4;11. Trên cơ sở này, tác giả sáng chế cho rằng hợp chất còn có ái lực đối với Bcl-2 cao hơn so với các hợp chất được thể hiện trong Bảng 4 sẽ có xu hướng tương tự, có thể gây ra mức độ chết tế bào theo chương trình lớn hơn, khi được sử dụng cho tế bào phụ thuộc vào Bcl-2 để sống sót.

Bảng 4. các hợp chất được chọn trong Đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 12/631404



Ví dụ	R	X	Y	K_i đối với Bcl-2 trong thử nghiệm FRET (μM)	RS4; 11 EC50 (μM)
(23)		C	O	0,000083	0,045
(92)		C	C	0,000128	0,081
(20)		C	C	0,000181	0,191
(19)		C	C	0,000226	0,465

Nhằm mục đích này, ái lực gắn và hoạt tính tế bào của hợp chất theo sáng chế được so sánh với hợp chất indol tương tự về cấu trúc. Cụ thể, hợp chất theo sáng chế, trong đó nguyên tử nitơ nằm ở vị trí riêng biệt trong heteroaren ngưng tụ với vòng heteroaryl được so sánh với hợp chất indol tương ứng, hợp chất indol này chỉ không có sự thay thế nguyên tử nitơ cụ thể như trong hợp chất theo sáng chế.

Như có thể thấy trong bảng 5, hợp chất theo sáng chế có sự thay thế nguyên tử nitơ cụ thể (tức là, hợp chất theo ví dụ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, và 17, trong đó Z = N) thực tế đạt được mức chết tế bào theo chương trình lớn hơn đáng kể khi được sử dụng cho tế bào phụ thuộc vào Bcl-2 về khả năng sống và có ái lực tăng đối với Bcl-2 so với hợp chất tương tự về cấu trúc tương ứng không có sự thay thế nguyên tử nitơ riêng biệt (tức là hợp chất theo ví dụ 87, 88, 89, 90, 91, 19, 20, 21, 92, 22, 23, 93, và 94, tương ứng trong đó Z = C, được bộc lộ trong 9696USL2.

Cụ thể, cột thứ 7 của bảng 5 so sánh ái lực gắn của hợp chất theo sáng chế (hợp chất được xác định bằng các nhóm thế đã định trong hàng cao nhất trong mỗi cặp hàng được ngăn cách bởi một hàng trống) với hợp chất tương ứng không có sự thay thế nitơ đã nêu. Trong mỗi phép so sánh, hợp chất theo sáng chế (hàng trên trong mỗi cặp hàng được ngăn cách bởi một hàng trống) gắn với Bcl-2 với ái lực lớn hơn so với chất tương tự tương ứng (hàng dưới của mỗi cặp hàng được ngăn cách bởi một hàng trống).

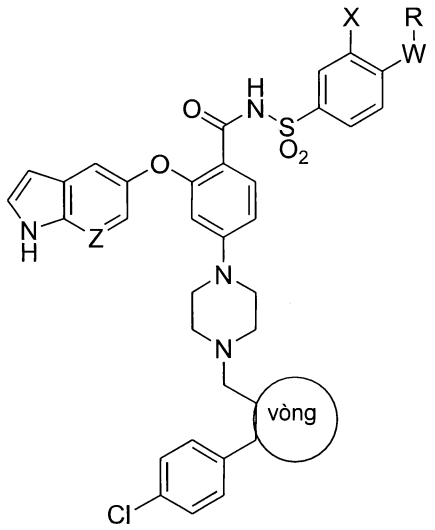
Ngoài ra, cột 8 của Bảng 5 so sánh mức độ chết tế bào theo chương trình trong dòng tế bào RS4;11 phụ thuộc Bcl-2 đạt được bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế (hợp chất được xác định bằng cách nhóm thế đã định trong hàng cao nhất trong mỗi cặp hàng được ngăn cách bởi một hàng trống) với mức độ chết tế bào theo chương trình đạt được khi sử dụng hợp chất theo ví dụ 87, 88, 89, 90, 91, 19, 20, 21, 92, 22, 23, 93, và 94, trong đó Z = C. Trong mỗi phép so sánh, hợp chất theo sáng chế (hàng trên của mỗi cặp hàng được ngăn cách bởi một hàng trống) có mức độ chết tế bào theo chương trình trong dòng tế bào RS4;11 phụ thuộc Bcl-2 cao hơn so với hợp chất tương tự tương ứng (hàng dưới của mỗi cặp hàng được ngăn cách bởi một hàng trống).

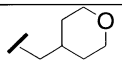
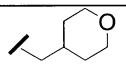
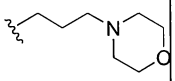
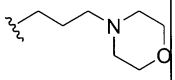
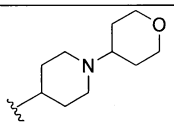
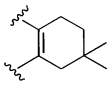
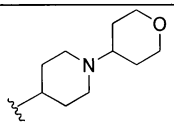
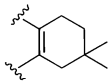
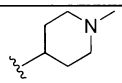
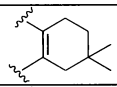
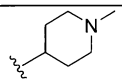
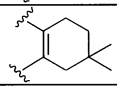
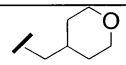
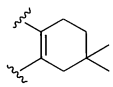
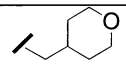
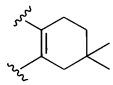
Mức độ tăng ái lực gắn giữa hợp chất theo sáng chế và chất tương tự tương ứng nằm trong khoảng từ 2,7 lần đến trên 100 lần, và hiệu lực trong tế bào RS4;11 tăng từ 1,65 lần đến trên 10 lần.

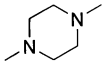
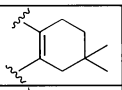
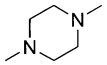
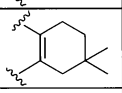
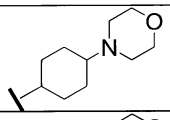
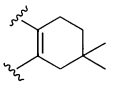
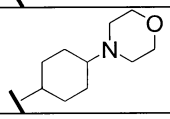
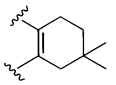
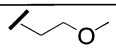
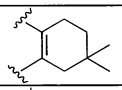
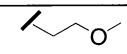
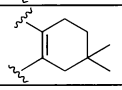
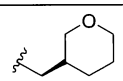
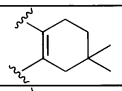
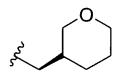
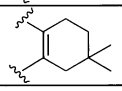
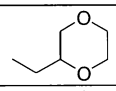
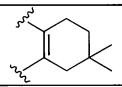
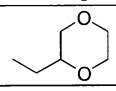
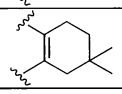
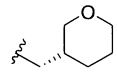
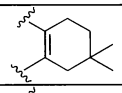
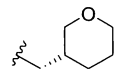
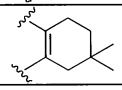
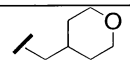
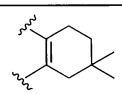
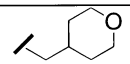
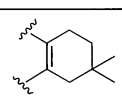
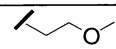
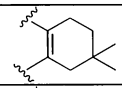
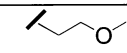
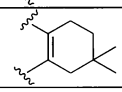
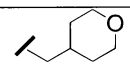
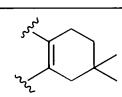
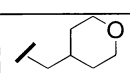
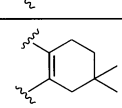
Như được mô tả chi tiết dưới đây, sự thay thế cụ thể nguyên tử nitơ cho nguyên tử cacbon dẫn tới sự tăng bất ngờ ái lực gắn với Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình và sự tăng hiệu lực trong các thử nghiệm về khả năng sống của tế bào để đánh giá sự chết tế bào theo chương trình trong các dòng tế bào phụ thuộc Bcl-2.

Do đó, sáng chế bao gồm các hợp chất có đặc tính bất ngờ liên quan đến khả năng gắn với protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình và khả năng ức chế hoạt tính của protein này ở mức cao hơn đáng kể so với hợp chất tương tự tương ứng.

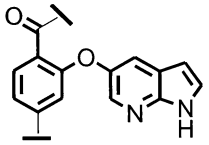
Bảng 5. So sánh trực tiếp hợp chất theo sáng chế với hợp chất tương tự tương ứng



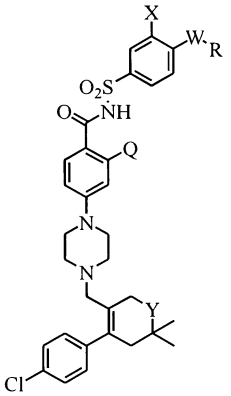
Ví dụ	R	W	X	Vòng	Z	Bcl-2 FRET ki (μM)	RS4;11 EC50 (μM)
(1)		NH	NO_2		N	0,000225	0,712
(87)		NH	NO_2		C	0,000618	1,180
(2)		NH	NO_2		N	< 0,000010	0,783
(88)		NH	NO_2		C	0,672	0,447
(3)		NH	NO_2		N	0,000013	0,0142
(89)		NH	NO_2		C	0,000074	0,064
(4)		NH	NO_2		N	< 0,00001	0,019
(90)		NH	NO_2		C	0,000013	0,063
(5)		NH	NO_2		N	< 0,00001	0,012
(18)		NH	NO_2		C	0,000017	0,086

(6)		NH	NO_2		N	0,000018	0,035
(91)		NH	NO_2		C	0,000487	0,183
(9)		NH	NO_2		N	< 0,00001	0,015
(19)		NH	NO_2		C	0,000226	0,465
(10)		NH	NO_2		N	< 0,00001	0,052
(20)		NH	NO_2		C	0,000181	0,191
(11)		NH	NO_2		N	0,000016	0,014
(21)		NH	NO_2		C	0,000912	0,062
(12)		O	NO_2		N	< 0,00001	0,035
(92)		O	NO_2		C	0,000128	0,081
(13)		NH	NO_2		N	< 0,00001	0,023
(22)		NH	NO_2		C	0,000291	0,085
(15)		NH	NO_2		N	< 0,00001	0,013
(23)		NH	NO_2		C	0,000083	0,045
(16)		NH	SO_2CF_3		N	0,000219	1,210
(93)		NH	SO_2CF_3		C	0,035	> 5,000
(17)		NH	SO_2CF_3		N	0,000090	0,475
(94)		NH	SO_2CF_3		C	0,000678	1,690

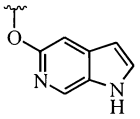
Cụ thể hơn, hợp chất theo sáng chế có kiểu thế được thể hiện trong sơ đồ dưới đây.



Các hợp chất khác chứa hệ vòng đồng phân với hệ vòng được thể hiện ở trên, như các hệ vòng chứa nguyên tử nitơ liền kề với nguyên tử cacbon được oxy hóa trong vòng như được thể hiện dưới đây, bị ảnh hưởng bởi tính không ổn định.

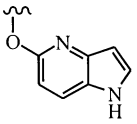


Q =



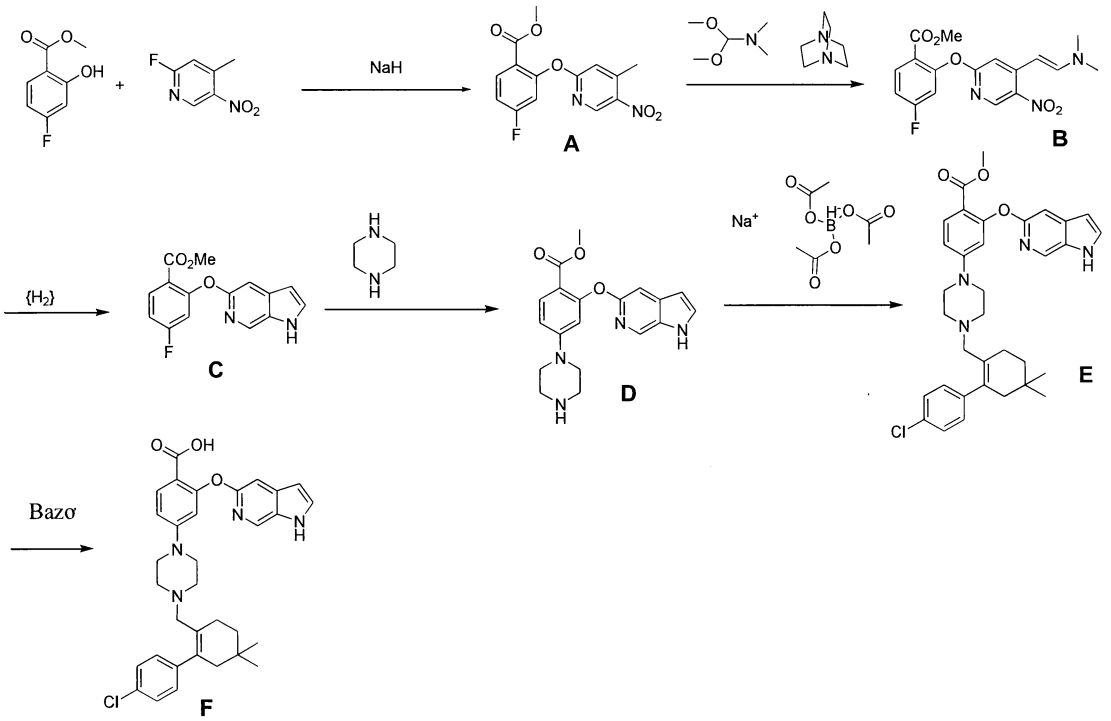
1H-pyrolo[2,3-c]pyridin được thế ở vị trí 5

hoặc

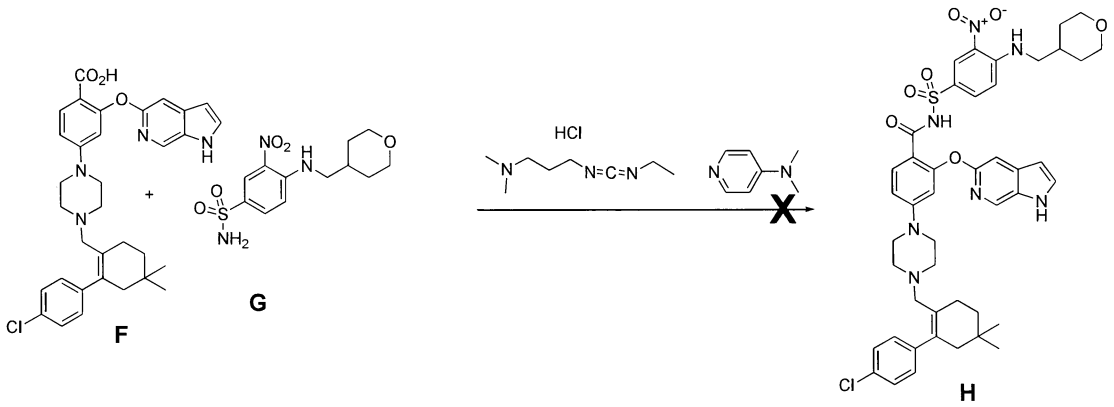


1H-pyrolo[3,2-b]pyridin được thế ở vị trí 5

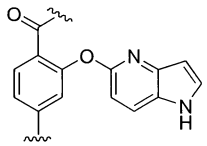
Cụ thể, điều này được tác giả sáng chế phát hiện trong quá trình điều chế hợp chất sau. Hợp chất trung gian F, đứng ngay trước sản phẩm cuối của hợp chất không ổn định này, được điều chế theo con đường sau. Tất cả các hợp chất trung gian từ A đến F là ổn định và có thể tách bằng cách sử dụng các kỹ thuật mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết.



Hợp chất trung gian **F**, được thể hiện trên sơ đồ nêu trên, được cho phản ứng với hợp chất trung gian **G** bằng cách sử dụng điều kiện kết hợp chuẩn mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết. Hỗn hợp phản ứng được phân tích bằng phương pháp HPLC/MS để theo dõi sự tạo thành đỉnh tương ứng với hợp chất **H**. Mặc dù đỉnh này được tạo ra trong nhiều giờ bắt đầu phản ứng dưới đây, đỉnh này mất dần trong quá trình xử lý và sắc ký cho đến khi không còn nữa. Sự không ổn định của hợp chất được cho là do vị trí của nguyên tử nitơ trong hệ vòng ngưng tụ được mô tả ở trên. Vị trí này liền kề với nguyên tử cacbon mang oxy trong hệ vòng 1H-pyrolo[2,3-c]pyridin được thế ở vị trí 5 được thể hiện dưới đây và được mô tả ở trên, làm cho hợp chất **H** không ổn định.



Hợp chất chứa hệ vòng ngưng tụ 1H-pyrolo[3,2-b]pyridin được thế ở vị trí 5 dưới đây được cho là sẽ không ổn định theo cách tương tự, do vị trí của nguyên tử nitơ liền kề với nguyên tử cacbon mang oxy trong hệ vòng.



Do đó, hợp chất có vòng 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin được thế ở vị trí 5 là được ưu tiên hơn hợp chất đồng phân.

Do hợp chất có công thức (I) gắn với Bcl-2, chúng được cho là cũng có thể dùng làm chất gắn với protein chống lại sự chết tế bào theo chương trình có sự tương đồng cao về cấu trúc với Bcl-2, ví dụ, protein Bcl-X_L, Bcl-w, Mcl-1 và Bfl-1/A1 chống lại sự chết tế bào theo chương trình.

Sự liên quan của protein Bcl-2 trong 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 tính, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu lympho, u lympho dạng nang, bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melamin, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh 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, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, bệnh u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư lá lách, và bệnh tương tự được mô tả trong đơn quốc tế số PCT US 2004/36770, có số công bố WO 2005/049593, và đơn quốc tế số PCT US 2004/37911, có số công bố WO 2005/024636.

Sự liên quan của protein Bcl-2 trong bệnh tự miễn và bệnh miễn dịch được mô tả trong tài liệu: 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 protein Bcl-2 trong bệnh viêm khớp được bộc lộ trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 60/988,479.

Sự liên quan của protein Bcl-2 trong tình trạng thải ghép tủy xương được bộc lộ trong Đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 11/941,196.

Sự biểu hiện quá mức protein Bcl-2 liên quan đến sự đề kháng với hóa trị liệu, kết quả lâm sàng, diễn biến của bệnh, chẩn đoán tổng quát hoặc sự kết hợp của chúng

trong các bệnh ung thư và rối loạn hệ miễn dịch khác nhau. Bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, khối u máu và khối u cứng như u thần kinh thính giác, bệnh bạch cầu cấp tính, bệnh bạch cầu lympho cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (bệnh bạch cầu đơn nhân, bạch cầu nguyên tủy bào, bệnh ung thư tuyến, bệnh sacôm mạch máu, u tế bào hình sao, bạch cầu đơn nhân tủy bào và bệnh bạch cầu tiền tủy bào), bệnh bạch cầu tế bào T cấp tính, bệnh caxinom tế bào đáy, bệnh caxinom ống dẫn mật, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú (kể cả bệnh ung thư vú dương tính với thụ thể estrogen), bệnh caxinom do phế quản, u lympho Burkitt, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh sacôm sụn, u nguyên sống, ung thư rau, bệnh bạch cầu mạn tính, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào (bạch cầu hạt) mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư kết-trực tràng, u sọ-hầu, caxinom u tuyến, các thay đổi do rối loạn tăng sinh (loạn sản và dị sản), bệnh caxinom phôi, bệnh ung thư màng trong tử cung, bệnh sacôm nội mô, u tế bào màng, bệnh caxinom biểu mô, bệnh tăng sinh nguyên hồng cầu-nguyên tủy bào, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư vú dương tính với thụ thể estrogen, chứng tăng tiểu cầu vô căn, khối u Ewing, bệnh sacôm sợi, bệnh caxinom dạ dày, bệnh ung thư tinh hoàn tế bào mầm, bệnh lá nuôi thời kỳ thai nghén, u nguyên bào xốp, bệnh ung thư đầu và cổ, heavy chain disease, u nguyên bào mạch máu, u gan, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư tuyến tiền liệt không nhạy hormon, bệnh sacôm cơ trơn, bệnh sacôm mỡ, bệnh ung thư phổi (kể cả bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ và bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ), u nội mô bạch huyết-sacôm, bệnh sacôm bạch huyết, bệnh bạch cầu lympho, u lympho (u lympho, kể cả u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho dạng nang, u lympho dạng Hodgkin và u lympho dạng không Hodgkin), bệnh ác tính và rối loạn tăng sinh bàng quang, vú, kết tràng, phổi, buồng trứng, tụy, tuyến tiền liệt, da và tử cung, bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, bệnh bạch cầu, bệnh caxinom tủy, u nguyên tủy bào, u melamin, u màng não, u trung biểu mô, bệnh đa u tủy, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh u tủy, bệnh sacôm niêm, u nguyên bào thần kinh, u tế bào thần kinh đệm ít gai, bệnh ung thư miệng, bệnh sacôm xương, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến thể u nhú, bệnh caxinom thể u nhú, u lympho tế bào T ngoại vi, u tuyến tùng, bệnh tăng hồng cầu vô căn, bệnh ung thư tuyến tiền liệt (kể cả bệnh ung thư tuyến tiền liệt không nhạy với hormon (khó chữa)), bệnh ung thư trực tràng, bệnh caxinom tế bào thận, u nguyên bào võng mạc,

bệnh sacôm cơ vân, bệnh sacôm, bệnh caxinom tuyến bã nhờn, u tinh seminom, bệnh ung thư da, bệnh caxinom phổi tế bào nhỏ, khối u cứng (bệnh caxinom và bệnh sacôm), bệnh ung thư dạ dày, bệnh caxinom tế bào vảy, u màng hoạt dịch, bệnh caxinom tuyến mồ hôi, bệnh ung thư tinh hoàn (kể cả bệnh ung thư tinh hoàn tế bào mầm), bệnh ung thư tuyến giáp, macroglobulin-huyết Waldenström, khối u tinh hoàn, bệnh ung thư tử cung, khối u Wilms và bệnh tương tự.

Hợp chất có công thức (I) cũng được cho rằng sẽ ức chế quá trình sinh trưởng của tế bào biểu hiện protein Bcl-2 thu được từ bệnh ung thư hoặc khối u ở trẻ em bao gồm bệnh sacôm cơ vân phôi, bệnh bạch cầu lympho cấp tính ở trẻ em, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính ở trẻ em, bệnh sacôm cơ vân phế nang ở trẻ em, u tế bào màng thoái biến ở trẻ em, u lympho tế bào lớn thoái biến ở trẻ em, u nguyên tủy bào thoái biến ở trẻ em, khối u quái/hình gậy không điển hình của hệ thần kinh trung ương ở trẻ em, bệnh bạch cầu cấp tính hai phenotyp ở trẻ em, u lympho Burkitts ở trẻ em, bệnh ung thư thuộc loại khối u Ewing ở trẻ em như khối u ngoại bì thần kinh nguyên thủy, khối u Wilm thoái biến lan tỏa ở trẻ em, khối u Wilm mô học thuận lợi ở trẻ em, u nguyên bào xốp ở trẻ em, u nguyên tủy bào ở trẻ em, u nguyên bào thần kinh ở trẻ em, bệnh bạch cầu tủy bào có nguồn gốc u nguyên bào thần kinh ở trẻ em, bệnh ung thư tiền tế bào B ở trẻ em (như bệnh bạch cầu), bệnh sacôm xương ở trẻ em, khối u thận hình que ở trẻ em, bệnh sacôm cơ vân ở trẻ em, và bệnh ung thư tế bào T ở trẻ em như u lympho và bệnh ung thư da và bệnh tương tự.

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, bệnh thiếu máu tan huyết, bệnh viêm, và bệnh giảm lượng tiểu cầu, bệnh miễn dịch cấp tính hoặc mạn tính liên quan đến sự cấy ghép cơ quan, bệnh Addison, bệnh dị ứng, bệnh rụng tóc, bệnh rụng tóc từng vùng, bệnh vữa động mạch/bệnh xơ cứng động mạch, bệnh vữa xơ động mạch, bệnh viêm khớp (bao gồm bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp mạn tính tuổi thanh niên, bệnh viêm khớp nhiễm khuẩn, bệnh viêm khớp Lyme, bệnh viêm khớp trong bệnh vảy nến và bệnh viêm khớp phản ứng), bệnh bọng nước tự miễn, chứng thiếu beta-lipoprotein-huyết, bệnh liên quan đến sự suy giảm miễn dịch mắc phải, bệnh miễn dịch cấp tính liên quan đến sự cấy ghép cơ quan, chứng xanh tím đầu chi mắc phải, tình trạng nhiễm ký sinh trùng hoặc nhiễm trùng cấp tính và mạn tính, bệnh viêm tụy cấp tính, bệnh suy thận

cấp tính, bệnh thấp khớp cấp, bệnh viêm tủy ngang cấp tính, bệnh ung thư tuyến, loạn nhịp, hội chứng suy hô hấp (cấp tính) ở người lớn, phức hợp sa sút trí tuệ bệnh AIDS, bệnh xơ gan do rượu, tổn thương gan do rượu, bệnh viêm gan do rượu, bệnh viêm kết mạc dị ứng, bệnh viêm da tiếp xúc dị ứng, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh dị ứng và bệnh hen, thải ghép khác gen cùng loài, suy giảm alpha-1-kháng trypsin, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh thiếu máu, chứng đau thắt ngực, bệnh phổi liên quan đến tình trạng viêm cứng khớp đốt sống, thoái hóa tế bào sừng trước, độc tính tế bào trung gian bởi kháng thể, hội chứng kháng phospholipit, phản ứng quá mẫn kháng thụ thể, phình động mạch chủ và mạch ngoại vi, tách động mạch chủ, tăng huyết áp động mạch, bệnh xơ cứng động mạch, rò động-tĩnh mạch, bệnh khớp, bệnh suy nhược, bệnh hen, mất điều hòa, bệnh dị ứng cơ địa, rung nhĩ (kéo dài hoặc kịch phát), cuồng động tâm nhĩ, chẹn tâm nhĩ thất, giảm năng teo tuyến giáp tự miễn, bệnh thiếu máu tan máu tự miễn, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh viêm gan tự miễn typ 1 (bệnh viêm gan tự miễn cổ điển hoặc bệnh viêm gan dạng luput), bệnh giảm glucoza huyết tự miễn, bệnh giảm bạch cầu trung tính tự miễn, bệnh giảm lượng tiểu cầu tự miễn, bệnh tuyến giáp tự miễn, u lympho tế bào B, thải ghép xương, thải ghép tủy xương (bone marrow transplant: BMT), viêm tắc phế quản, phong bế bó nhánh, bỏng, chứng suy mòn, chứng loạn nhịp tim, hội chứng choáng tim, khối u tim, bệnh cơ tim, phản ứng viêm do sun tim phổi, thải ghép sụn, thoái hóa vỏ tiểu não, rối loạn tiểu não, nhịp tim nhanh nhĩ hỗn loạn hoặc nhiều ổ, rối loạn liên quan đến hóa trị liệu, nhiễm chlamydia, ứ mật, bệnh nghiện rượu mạn tính, bệnh viêm gạn mạn hoạt động, hội chứng mệt mỏi mạn tính, bệnh miễn dịch mạn tính liên quan đến sự cấy ghép cơ quan, bệnh viêm phổi ưa eosin mạn tính, bệnh viêm mạn tính, bệnh nấm Candida niêm mạc da mạn tính, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease: COPD), bệnh nhiễm salixylat mạn tính, bệnh suy giảm miễn dịch kết trực tràng biến đổi thông thường (bệnh giảm gama globulin huyết biến đổi thông thường), bệnh viêm kết mạc, bệnh phổi mô kẽ liên quan đến bệnh mô liên kết, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh thiếu máu tan huyết dương tính với thuốc thử Coombs, bệnh tim phổi, bệnh Creutzfeldt-Jakob, bệnh viêm gan tự miễn căn nguyên ẩn, bệnh viêm phế nang xơ hóa căn nguyên ẩn, nhiễm khuẩn âm tính với môi trường nuôi cấy, bệnh xơ nang, rối loạn liên quan đến việc điều trị bằng xytokin, bệnh Crohn, bệnh sa sút trí tuệ chấn thương não, bệnh hủy miêlin, sốt xuất huyết Dengue, bệnh viêm da, bệnh viêm da cứng bì, bệnh da, bệnh phổi liên quan

đến bệnh viêm da cơ/viêm đa cơ, bệnh đái tháo, bệnh xơ cứng động mạch do đái tháo, bệnh đái tháo đường, bệnh thể Lewy lan tỏa, bệnh giãn cơ tim, bệnh cơ tim giãn xung huyết, bệnh luput ban đỏ hình đĩa, rối loạn hạch nền, đông máu rải rác trong mạch, hội chứng Down tuổi trung niên, bệnh phổi mô kẽ do thuốc gây ra, bệnh viêm gan do thuốc gây ra, rối loạn vận động do thuốc gây bởi thuốc phong bế hệ thần kinh trung ương, dopamin, thụ thể, tình trạng nhạy cảm với thuốc, bệnh eczema, bệnh viêm não-tủy, bệnh viêm màng trong tim, bệnh nội tiết, viêm màng hoạt dịch bệnh ruột, bệnh viêm nắp thanh quản, bệnh nhiễm virut Epstein-Barr, chứng đỏ đau đầu chi, rối loạn ngoại tháp và tiểu não, mô bào huyết thực bào huyết gia đình, thải ghép tuyến ức bào thai, mất điều hòa Friedreich, rối loạn động mạch ngoại vi chức năng, bệnh vô sinh ở nữ giới, bệnh xơ hóa, bệnh xơ phổi, nhiễm nấm, hoại thư sinh hơi, bệnh loét dạ dày, bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ, bệnh viêm cầu thận, bệnh viêm thận-tiểu cầu, hội chứng Goodpasture, giảm năng tuyến giáp tự miễn có bướu giáp (bệnh Hashimoto), bệnh viêm khớp thống phong, thải ghép cơ quan hoặc mô bất kỳ, bệnh mô ghép chống lại vật chủ, nhiễm khuẩn gram âm, nhiễm khuẩn gram dương, u hạt do sinh vật trong tế bào, nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B (group B streptococci: GBS), bệnh Grave, bệnh phổi liên quan đến sự nhiễm hemosideri, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh Hallerrorden-Spatz, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, cảm mạo, thải ghép tim, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô, bệnh ác tính của tế bào tạo máu (bệnh bạch cầu và u lympho), bệnh thiếu máu tan huyết, hội chứng urê-huyết tan huyết/ban xuất huyết giảm tiểu cầu tan huyết khối, xuất huyết, ban xuất huyết Henoch-Schoenlein, bệnh viêm gan A, bệnh viêm gan B, bệnh viêm gan C, bệnh nhiễm HIV/bệnh thần kinh do HIV, bệnh Hodgkin, giảm năng tuyến cận giáp, chứng múa giật Huntington, rối loạn vận động tăng động, phản ứng quá mẫn, bệnh viêm phổi quá mẫn, tăng năng tuyến giáp, rối loạn giảm năng vận động, phản ứng trục dưới đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận, bệnh Addison vô căn, chứng giảm bạch cầu vô căn, bệnh xơ hóa phổi vô căn, chứng giảm lượng tiểu cầu vô căn, bệnh gan đặc ứng, bệnh teo cơ tủy trẻ em, bệnh nhiễm trùng, viêm động mạch chủ, bệnh viêm ruột, bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin, bệnh viêm phổi mô kẽ, bệnh viêm mống mắt-thể mi/bệnh viêm màng mạch nho/viêm dây thần kinh thị giác, tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, thiếu máu ác tính tuổi thanh niên, bệnh viêm đa khớp dạng thấp tuổi thanh niên, bệnh teo cơ tủy tuổi thanh niên, bệnh sacôm Kaposi,

bệnh Kawasaki, thải ghép thận, bệnh nhiễm Legionella, bệnh Leishmania, bệnh phong, tổn thương hệ vỏ não-tủy sống, bệnh IgA thành dải, tăng lipit huyết, thải ghép gan, bệnh Lyme, phù bạch huyết, bệnh phổi thâm nhiễm lympho bào, bệnh sốt rét, bệnh vô sinh vô căn ở nam giới hoặc NOS, chứng mô bào-huyết ác tính, u melamin ác tính, bệnh viêm màng não, màng não cầu huyết, bệnh viêm vi mạch thận, bệnh đau nửa đầu, rối loạn đa hệ ty thể, bệnh mô liên kết hỗn hợp, bệnh phổi liên quan đến bệnh mô liên kết hỗn hợp, bệnh gama đơn dòng, bệnh đa u tủy, thoái hóa đa hệ thống (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager và Machado-Joseph), bệnh viêm não đau cơ /hội chứng mệt mỏi mạn tính, bệnh nhược cơ, bệnh viêm vi mạch thận, bệnh nhiễm *Mycobacterium Avium Intracellulare*, bệnh lao do *Mycobacterium tuberculosis*, hội chứng loạn sản tủy, nhồi máu cơ tim, rối loạn thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh caxinom mũi-hầu, bệnh phổi mạn tính trẻ sơ sinh, bệnh viêm thận, hư thận, hội chứng thận hư, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh teo cơ do thần kinh I, sốt do giảm bạch cầu trung tính, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, tắc động mạch chủ bụng và các nhánh của nó, rối loạn tắc động mạch, thải ghép cơ quan, viêm tinh hoàn/viêm mào tinh hoàn, viêm tinh hoàn/phẫu thuật phục hồi ống dẫn tinh, phì đại cơ quan, thoái hóa xương khớp, bệnh loãng xương, suy buồng trứng, thải ghép tụy, bệnh nhiễm ký sinh trùng, thải ghép tuyến thượng thận, bệnh Parkinson, bệnh viêm vùng chậu, bệnh pemphigut thông thường, bệnh pemphigut tróc, bệnh pemphigut, bệnh viêm mũi quanh năm, bệnh màng ngoài tim, bệnh vữa xơ động mạch ngoại vi, rối loạn mạch ngoại vi, viêm màng bụng, bệnh thiếu máu ác tính, bệnh viêm màng mạch nho do thủy tinh thể, bệnh viêm phổi do Pneumocystis Carinii, bệnh viêm phổi, hội chứng POEMS (bệnh đa thần kinh, phì đại cơ quan, bệnh nội tiết, bệnh gama đơn dòng, và hội chứng thay đổi da), hội chứng sau truyền máu, hội chứng sau bơm máu, hội chứng thủ thuật mở tim sau nhồi máu cơ tim, bệnh phổi mô kẽ sau nhiễm khuẩn, suy buồng trứng sớm, xơ ống dẫn mật nguyên phát, viêm xơ cứng gan nguyên phát, bệnh phù niêm nguyên phát, tăng huyết áp phổi nguyên phát, viêm cứng ống dẫn mật nguyên phát, bệnh viêm mạch nguyên phát, liệt trên nhân tiến triển, bệnh vảy nến, bệnh vảy nến typ 1, bệnh vảy nến typ 2, bệnh khớp vảy nến, bệnh tăng huyết áp phổi do bệnh mô liên kết, biểu hiện trên phổi của bệnh viêm đa động mạch kết nốt, bệnh phổi mô kẽ sau viêm, bệnh xơ hóa do xạ trị, xạ trị, bệnh và hiện tượng Raynaud, bệnh Raynoud, bệnh Refsum, nhịp tim nhanh QRS hẹp đều, bệnh Reiter, bệnh thận NOS, tăng huyết áp do mạch máu thận, tổn

thương do tái tưới máu, bệnh cơ tim hạn chế, bệnh phổi mô kẽ liên quan đến bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm đốt sống dạng thấp, bệnh sacoit, hội chứng Schmidt, bệnh cứng bì, chứng múa giật tuổi già, bệnh sa sút trí tuệ tuổi già thể Lewy, hội chứng nhiễm khuẩn, sốc nhiễm khuẩn, bệnh khớp huyết thanh âm tính, sốc, bệnh thiếu máu tế bào hình liềm, bệnh phổi liên quan đến bệnh Sjögren, hội chứng Sjörgren, thải ghép da khác gen cùng loài, hội chứng thay đổi da, thải ghép ruột non, tự miễn dịch tinh trùng, bệnh xơ cứng rải rác (tất cả các phân typ), mất điều hòa tủy sống, thoái hóa tủy sống-tiểu não, bệnh khớp đốt sống, bệnh viêm khớp đốt sống, bệnh đơn phát, bệnh thiểu năng đa tuyến typ I đơn phát, bệnh thiểu năng đa tuyến typ II, bệnh Still, viêm cơ do liên cầu, đột quỵ, tổn thương cấu trúc tiểu não, bệnh viêm toàn não xơ cứng bán cấp, viêm mắt đồng cảm, chứng ngất, giang mai hệ tim mạch, phản vệ toàn thân, hội chứng đáp ứng viêm toàn thân, bệnh viêm đa khớp dạng thấp tuổi thanh niên khởi phát toàn thân, bệnh luput ban đỏ toàn thân, bệnh phổi liên quan đến bệnh luput ban đỏ toàn thân, xơ cứng toàn thân, bệnh phổi mô kẽ liên quan đến xơ cứng toàn thân, bệnh do tế bào T hoặc toàn bộ Fab, bệnh Takayasu/bệnh viêm động mạch, giãn mao mạch, bệnh trung gian bởi Th2 và Th1, viêm tắc mạch do huyết khối, bệnh giảm lượng tiểu cầu, bệnh viêm tuyến giáp, độc tính, hội chứng sốc nhiễm độc, cấy ghép, chấn thương/xuất huyết, bệnh viêm gan tự miễn typ-2 (bệnh viêm gan do kháng thể kháng LKM), chứng kháng insulin typ B có lớp gai đen, phản ứng quá mẫn typ III, phản ứng quá mẫn typ IV, bệnh khớp viêm ruột kết mạn loét, bệnh viêm ruột kết mạn loét, đau thắt ngực không ổn định, ure-huyết, nhiễm khuẩn niệu, bệnh mày đay, bệnh viêm màng mạch nho, bệnh van tim, giãn tĩnh mạch, bệnh viêm mạch, bệnh phổi viêm mạch lan tỏa, bệnh tĩnh mạch, chứng huyết khối tĩnh mạch, rung tâm thất, bệnh gan cấp tính bạch biến, bệnh nhiễm virut và nấm, bệnh viêm não nguy hiểm/bệnh viêm màng não vô khuẩn, hội chứng thực bào huyết liên quan đến sự sống, bệnh u hạt Wegener, hội chứng Wernicke-Korsakoff, bệnh Wilson, thải ghép khác loài cơ quan hoặc mô bất kỳ, bệnh khớp liên quan đến Yersinia và Salmonlla và bệnh tương tự.

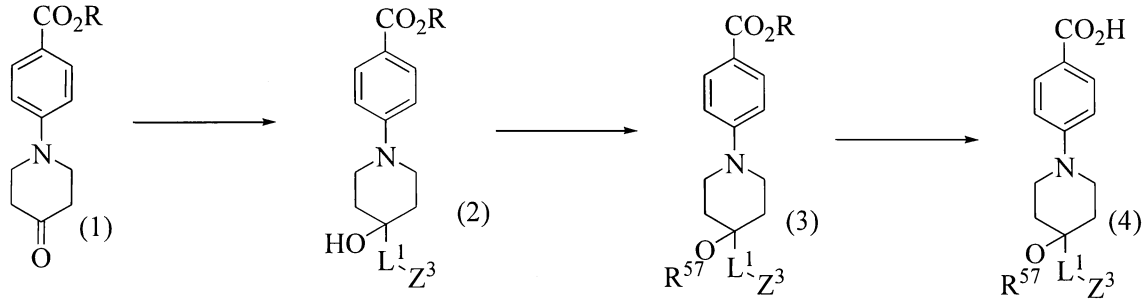
Sơ đồ phản ứng

Các ký hiệu viết tắt sau có nghĩa được chỉ ra. ADDP dùng để chỉ 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin; AD-hỗn hợp-β dùng để chỉ hỗn hợp gồm $(DHQD)_2PHAL$, $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3, và K_2SO_4; 9-BBN dùng để chỉ 9-

borabixyclo(3,3,1)nonan; Boc dùng để chỉ tert-butoxycacbonyl; $(DHQD)_2PHAL$ dùng để chỉ hydroquinidin 1,4-phtalazindiyl dietyl ete; DBU dùng để chỉ 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undex-7-en; DIBAL dùng để chỉ diisobutylnhôm hydrua; DIEA dùng để chỉ diisopropyletylamin; DMAP dùng để chỉ N,N-dimetylaminopyridin; DMF dùng để chỉ N,N-dimetylformamit; dmpe dùng để chỉ 1,2-bis(dimetylphosphino)etan; DMSO dùng để chỉ dimetylsulfoxit; dppb dùng để chỉ 1,4-bis(diphenylphosphino)-butan; dppe dùng để chỉ 1,2-bis(diphenylphosphino)etan; dppf dùng để chỉ 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen; dppm dùng để chỉ 1,1-bis(diphenylphosphino)metan; EDAC·HCl dùng để chỉ 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua; Fmoc dùng để chỉ florenylmetoxycacbonyl; HATU dùng để chỉ O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N'N'N'-tetrametyluroni hexalophosphat; HMPA dùng để chỉ hexametylphosphoramit; IPA dùng để chỉ rượu isopropylic; $MP\text{-}BH_3$ dùng để chỉ trietylamoni metylpolystyren xyanobo hydrua lỗ xốp lớn; TEA dùng để chỉ trietylamin; TFA dùng để chỉ axit trifloaxetic; THF dùng để chỉ tetrahydrofuran; NCS dùng để chỉ N-closucxinimit; NMM dùng để chỉ N-metylmorpholin; NMP dùng để chỉ N-metylpyrolidin; PPh_3 dùng để chỉ triphenylphosphin.

Các sơ đồ sau được đưa ra để minh họa sáng chế. Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình hóa học tổng hợp, ví dụ về chúng được thể hiện ở đây. Cần hiểu rằng thứ tự của các bước trong các quy trình có thể thay đổi, chất phản ứng, dung môi và điều kiện phản ứng có thể được thay đổi so với chất phản ứng, dung môi và điều kiện phản ứng đã nêu cụ thể, và các gốc dễ phản ứng có thể được bảo vệ và khử bảo vệ nếu cần.

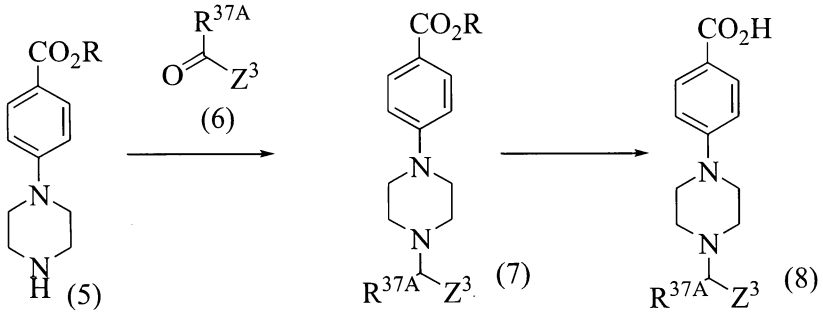
Sơ đồ 1



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 ví dụ 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

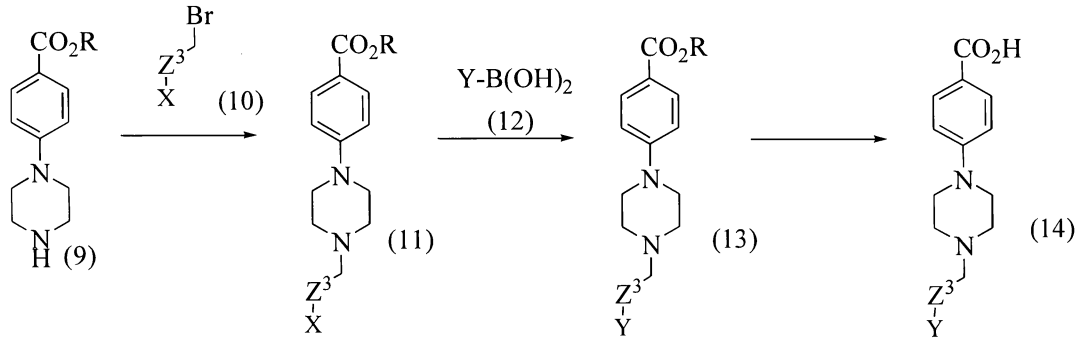
dụng $Z^3L^1MgX^1$, trong đó X^1 là halogenua, trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, ete hoặc tetrahydrofuran. Hợp chất có công thức (3) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (2) bằng cách sử dụng bazơ mạnh như NaH và $R^{57}X^2$, trong đó X^2 là halogenua và R^{57} là như được mô tả ở đây. Hợp chất có công thức (3) khi được xử lý bằng dung dịch NaOH hoặc LiOH trong nước 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 cho phản ứng với hợp chất có công thức (6) và chất khử để tạo ra hợp chất có công thức (7). ví dụ về chất khử bao gồm natri bo hydrua, natri xyanobo hydrua, natri triaxetoxybo hydrua, xyanobo hydrua có nền polyme, và 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 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).

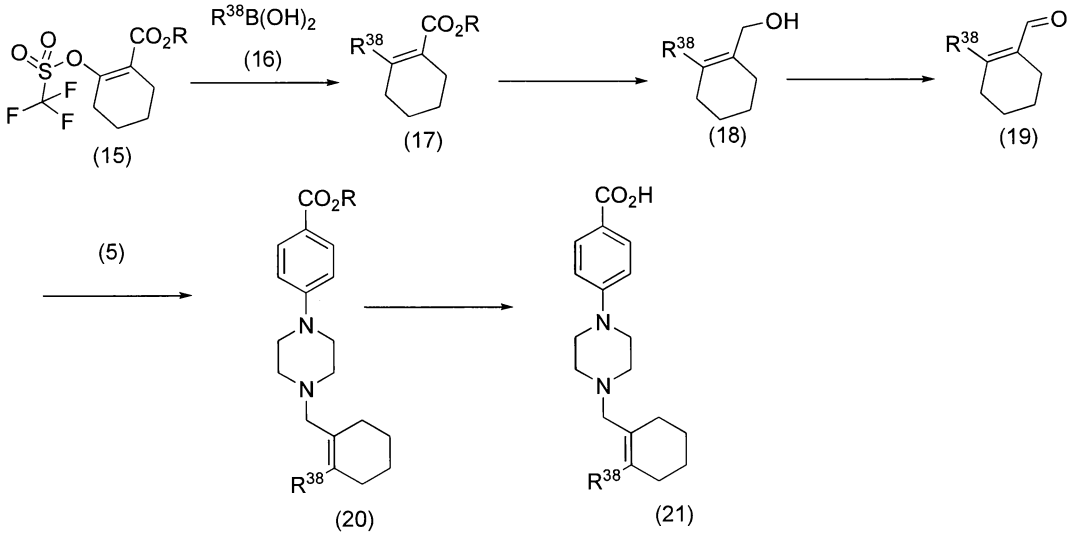
Sơ đồ 3



Hợp chất có công thức (9), khi được cho 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 có thể dùng trong phản ứng bao gồm trietylamin, diisopropyletylamin và chất tương tự. Hợp chất có công thức (13), trong đó Y là như được mô tả ở đây đối với nhóm thế trên Z^3, có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (11) và hợp chất có

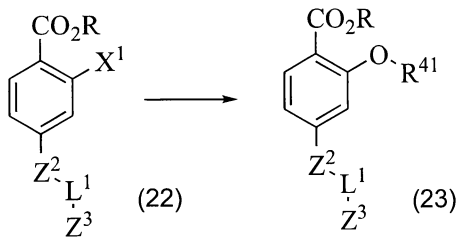
công thức (12) bằng cách sử dụng điều kiện phản ứng kết hợp Suzuki mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết và dễ tìm thấy trong tài liệu chuyên ngành. Hợp chất có công thức (14) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (13) như được mô tả trên Sơ đồ 1, và có thể được sử dụng như 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 ở đây, bằng cách sử dụng điều kiện phản ứng kết hợp Suzuki mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết và dễ tìm thấy trong tài liệu chuyên ngành. 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 periodinan Dess-Martin hoặc điều kiện oxy hóa Swern mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết và dễ tìm thấy trong tài liệu chuyên ngành. Hợp chất có công thức (19) có thể được cho 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 bo hydrua, natri xyanobo hydrua, natri triaxetoxybo hydrua, xyanobo hydrua có nền polyme, và chất tương tự. Phản ứng thường được thực hiện trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, metanol, tetrahydrofuran, 1,2-dicloetan, và diclometan hoặc hỗn hợp của chúng. 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).

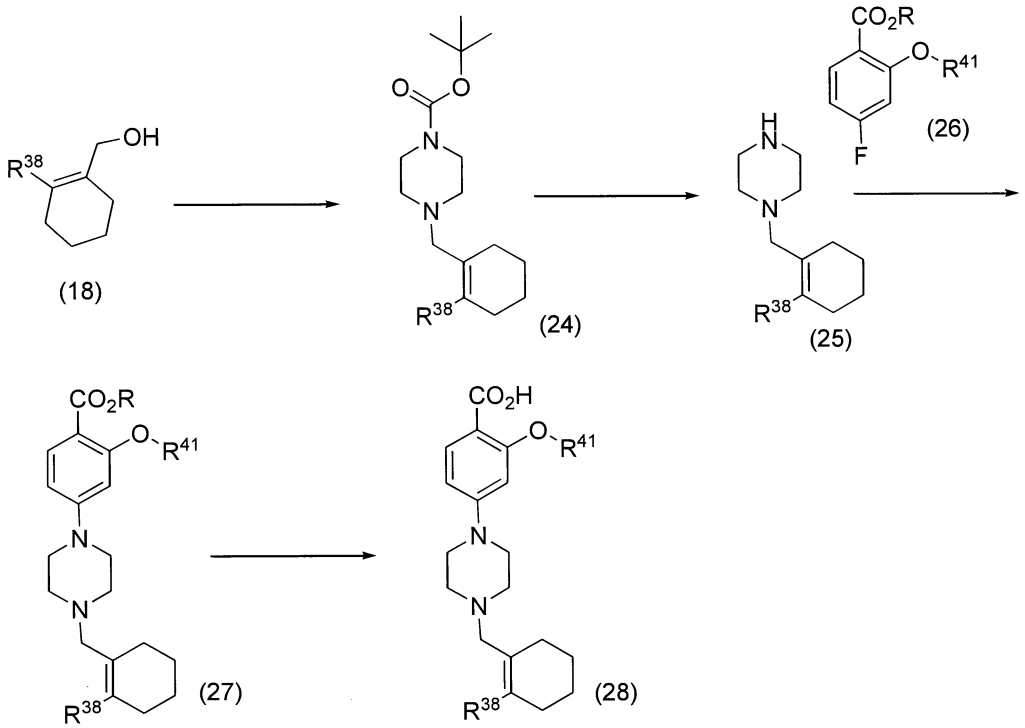
Sơ đồ 5



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) by reacting the former, trong đó X^1 là Cl, Br, I, hoặc CF_3SO_3-, và hợp chất có công thức R^{41}-OH và chất xúc tác, có hoặc không có bazơ thứ nhất. ví dụ về chất xúc tác bao gồm phức chất 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 hỗn hợp của chúng.

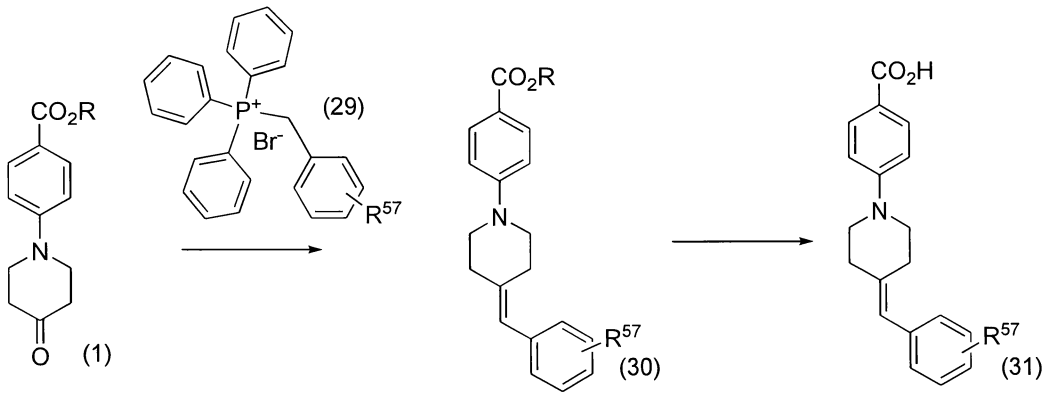
Hợp chất có công thức (22) cũng có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (23) bằng cách cho hợp chất có công thức (22) trong đó X^1 là Cl, F, hoặc NO_2, và hợp chất có công thức R^{41}-OH phản ứng với bazơ thứ nhất. ví dụ về bazơ thứ nhất bao gồm trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, Cs_2CO_3, Na_2CO_3, K_3PO_4, và hỗn hợp của chúng.

Sơ đồ 6



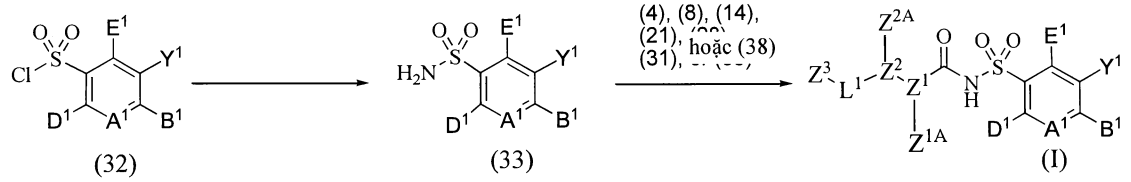
Hợp chất có công thức (18) có thể được cho phản ứng với Mesyl clorua và bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, trietylamin, sau đó phản ứng với N-t-butoxycacbonylpiperazin, để tạo ra hợp chất có công thức (24). Hợp chất có công thức (25) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (24) phản ứng với trietylsilan và axit trifloaxetic. Hợp chất có công thức (25) có thể được cho 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 cho phản ứng với triphenylphosphoni bromua thích hợp có công thức (29) 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 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).

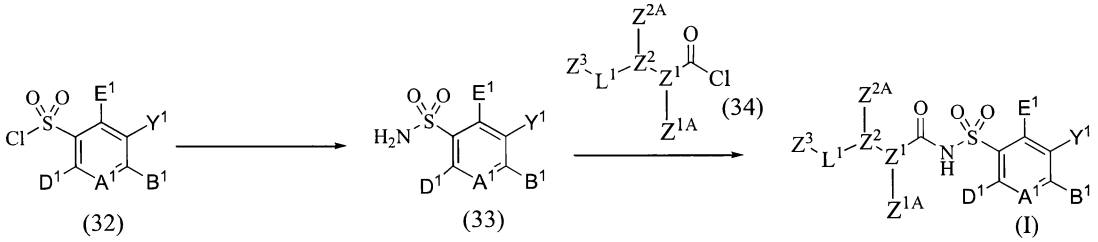
Sơ đồ 8



Như được thể hiện trên sơ đồ 8, hợp chất có công thức (32), hợp chất này có thể được điều chế như mô tả ở đây, 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 này và hợp chất có công thức (4), (8), (14), (21), (28), (31), hoặc (38) và chất kết hợp phản ứng, có hoặc không có 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 hexalophosphat. ví dụ về bazơ thứ nhất bao gồm trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, 4-(dimetylamino)pyridin, và hỗn hợp của chúng.

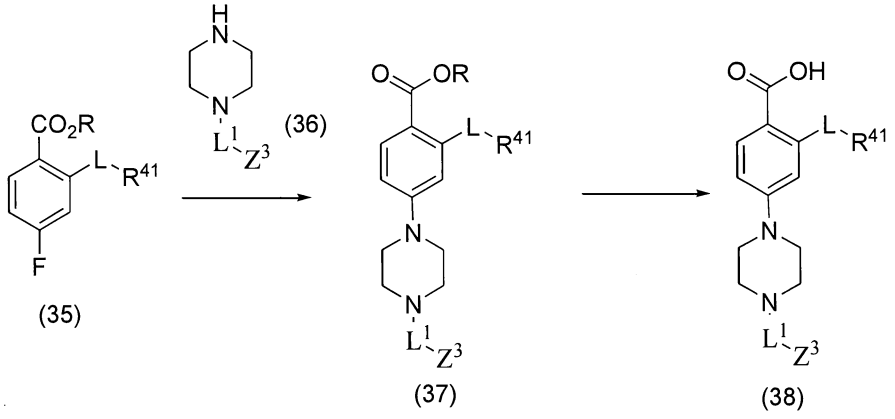
Sơ đồ 9



(32) (33) (34) (I)

Hợp chất có công thức (33), điều chế được như 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) và hợp chất có công thức (34) và bazơ thứ nhất phản ứng. ví dụ về bazơ thứ nhất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri hydrua, trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, 4-(dimetylamino)pyridin, và hỗn hợp của chúng.

Sơ đồ 10

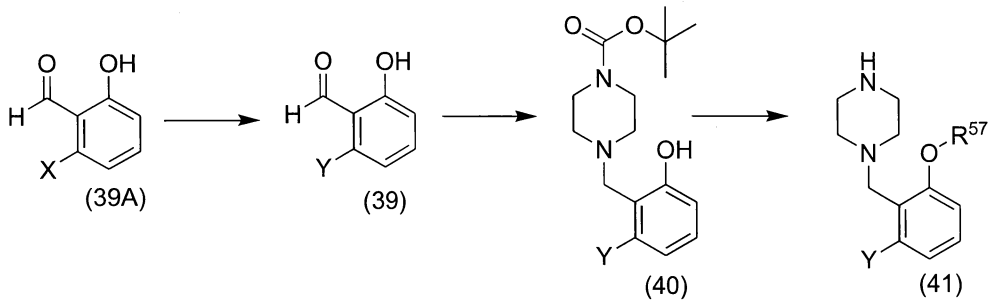


(35) (36) (37) (38)

Như được thể hiện trên sơ đồ 10, hợp chất có công thức (35), trong đó L là một liên kết, alkyl, O, S, S(O), $S(O)_2$, NH, v.v.. có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (36) để tạo ra hợp chất có công thức (37). Phản ứng thường được thực hiện ở nhiệt độ cao trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dimetylsulfoxit, và có thể cần sử dụng bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, kali phosphat, kali cacbonat,

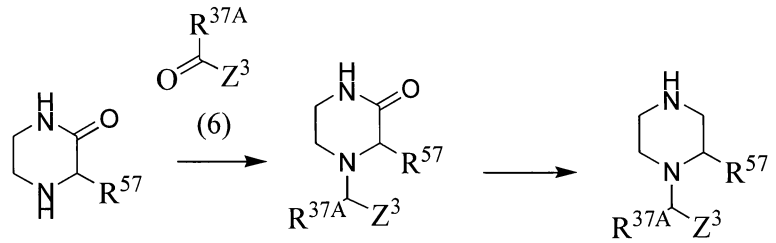
và chất tương tự. Hợp chất có công thức (38) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (37) như được mô tả trên Sơ đồ 1, và có thể được sử dụng như được mô tả trên Sơ đồ 8 để điều chế hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 11



Hợp chất có công thức (39), trong đó Y là như được mô tả ở đây đối với 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-$B(OH)_2$ bằng cách sử dụng điều kiện phản ứng kết hợp Suzuki mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết và dễ tìm thấy trong tài liệu chuyên ngành. Hợp chất có công thức (39) có thể được cho phản ứng với tert-butyl piperazin-1-carboxylat và chất khử như natri triaxetoxybo hydrua để tạo ra hợp chất có công thức (40). Phản ứng 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 chất tạo ra có thể được xử lý bằng 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



Như được thể hiện trên sơ đồ 12, piperazin-2-on được thế trong đó R^{57} là alkyl, có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (6) và chất khử như natri triaxetoxybo hydrua 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 sau được đưa ra để minh họa sáng chế. Hợp chất làm ví dụ được gọi tên bằng cách sử dụng chương trình ACD/ChemSketch phiên bản 5.06 (05.6.2001, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), ACD/ChemSketch phiên bản 12.01 (13.9.2009), Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), hoặc ChemDraw® phiên bản 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Hợp chất trung gian được gọi tên bằng cách sử dụng chương trình ChemDraw® phiên bản 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

Ví dụ 1

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

Ví dụ 1A

Tert-butyl 4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Dung dịch chứa 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt (4,1g), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (4,23g), và natri triaxetoxybo hydrua (5,61g) trong CH_2Cl_2 (60ml) được khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được tôi bằng metanol và rót vào ete. Dung dịch này được rửa bằng nước và nước muối, cô, và sắc ký trên silicagel bằng 2-25% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 1B

1-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin

Hỗn hợp gồm hợp chất theo ví dụ 1A (3,0g) và trietylsilan (1ml) được khuấy trong CH_2Cl_2 (30ml) và axit trifloaxetic (30ml) trong 2 giờ, và hỗn hợp phản ứng được cô, và sau đó hòa tan trong ete và cô lại. Chất thu được được hòa tan trong diclometan (200ml) và dung dịch $NaHCO_3$ (100ml), và phân bố. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 1C

Tert-butyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-lobenzoat

Tert-butyl 4-bromo-2-clobenzoat (14,0g), ví dụ 1B (16,05g), $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)) (1,40g), 2-(di-tert-butylphosphino)-biphenyl (1,82g), và K_3PO_4 (16,2g) được khuấy trong 1,2-dimetoxyetan (300ml) ở 80°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng 10-20% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 1D

Tert-butyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl) piperazin-1-yl)benzoat

Hỗn hợp gồm 1H-pyrolo[2,3-B]pyridin-5-ol (167mg), hợp chất theo ví dụ 1C (500mg), và Cs_2CO_3 (508mg) được khuấy trong dimetylsulfoxit (5ml) ở 130°C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội, pha loãng bằng etyl axetat, rửa ba lần bằng nước, và nước muối, và làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô, sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng 25% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 1E

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất theo ví dụ 1D (200mg) và trietylsilan (1ml) được khuấy trong diclometan (15ml) và axit trifloaxetic (15ml) trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô, hòa tan trong etyl axetat, rửa hai lần bằng NaH_2PO_4, và nước muối, và làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô,

Ví dụ 1F

3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)benzensulfonamit

4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (2,18g), 1-(tetrahydropyran-4-yl)metylamin (1,14g), và trietylamin (1g) được khuấy trong tetrahydrofuran (30ml) trong 24 giờ. dung dịch này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch NaH_2PO_4 và nước muối, và làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Sản phẩm được nghiền bằng etyl axetat.

Ví dụ 1G

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

Hỗn hợp gồm hợp chất theo ví dụ 1E (115mg), hợp chất theo ví dụ 1F (67mg), 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit hydroclorua (82mg), và 4-

dimetylaminopyridin (26mg) được khuấy trong CH_2Cl_2 (3ml) trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và sắc ký trên silicagel bằng 0-5% metanol/etyl axetat. ^1H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,48 (brs, 1H), 8,34 (br s, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,46 (m, 4H), 7,35 (m, 2H), 7,21 (dd, 1H), 6,76 (m, 4H), 6,28 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 2,40 (m, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,25 (m, 4H), 0,87 (m, 2H).

Ví dụ 2

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 2A

4-(3-morpholinopropylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế bằng cách thay 3-(N-morpholinyl)-propylamin cho 1-(tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 2B

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 2A cho hợp chất theo ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^1H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,60 (brs, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,33 (m, 2H), 7,23 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,32 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 3,05 (m, 10H), 2,40 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).

Ví dụ 3

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 3A

Metyl 4,4-dimetyl-2-(triflometylsulfonyloxy)xyclohex-1-encarboxylat

Huyền phù chứa NaH đã được rửa bằng hexan (17g) trong diclometan (700ml) được thêm nhỏ giọt 5,5-dimetyl-2-metoxycacbonylxyclohexanon (38,5g) ở 0°C. Sau

khi khuấy trong 30 phút, hỗn hợp này được làm lạnh tới -78°C và anhydrit triflometansulfonic (40ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 24 giờ. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô để thu được sản phẩm.

Ví dụ 3B

Metyl 2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-encarboxylat

Hợp chất theo ví dụ 3A (62,15g), axit 4-clophenylboronic (32,24g), CsF (64g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (2g) trong hỗn hợp dimetoxyetan /metanol= 2:1 (600ml) được gia nhiệt tới 70^0C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được cô. Ete (4x 200ml) được bổ sung vào và hỗn hợp được lọc. Dung dịch ete kết hợp được cô để thu được sản phẩm.

Ví dụ 3C

(2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metanol

Hỗn hợp gồm $LiBH_4$ (13g), hợp chất theo ví dụ 3B (53,8g) và ete (400ml) được thêm từ từ metanol (25ml) bằng bơm tiêm. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Phản ứng được tôi bằng dung dịch HCl 1N kết hợp với làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng ete (3x 100ml). Phần chiết được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô, sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng 0-30% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 3D

Tert-butyl 4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Mesyl clorua (7,5ml) được thêm bằng bơm tiêm vào hỗn hợp gồm hợp chất theo ví dụ 3C (29,3g) và trietylamin (30ml) trong CH_2Cl_2 (500ml) ở 0^0C, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 phút. N-t-butoxycacbonylpiperazin (25g) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Huyền phù thu được được rửa bằng nước muối, làm khô, (Na_2SO_4), lọc, và cô, sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng 10-20% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 3E

1-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin

Hợp chất theo ví dụ 3D (1g) được khuấy trong diclometan (10ml), axit trifloaxetic (10ml), và trietylsilan (1ml) trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô, hòa tan

trong hỗn hợp gồm diclometan (100ml) và dung dịch Na_2CO_3 bão hòa trong nước (20ml) và khuấy trong 10 phút. Các lớp được tách ra, và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô để thu được sản phẩm.

Ví dụ 3F

5-bromo-1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

Hỗn hợp gồm 5-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (15,4g) trong tetrahydrofuran (250ml) được thêm dung dịch lithi hexametyldisilazit 1M trong tetrahydrofuran (86ml), và sau 10 phút, TIPS-Cl (triisopropylclosilan) (18,2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ete, và dung dịch tạo ra được rửa hai lần bằng nước. Phần chiết được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô, sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng 10% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 3G

1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-ol

Hỗn hợp gồm hợp chất theo ví dụ 3F (24,3g) trong tetrahydrofuran (500ml) ở -78^{0}C được thêm BuLi 2,5M (30,3ml). Sau 2 phút, trimetylborat (11,5ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp được để ấm tới nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, chiết ba lần bằng etyl axetat, và các phần chiết kết hợp được rửa bằng nước muối và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong tetrahydrofuran (200ml) ở 0^{0}C, và dung dịch NaOH 1M (69ml) được bổ sung vào, sau đó thêm dung dịch H_2O_2 30% (8,43ml), và dung dịch này được khuấy trong 1 giờ. $Na_2S_2O_3$ (10g) được bổ sung vào, và độ pH được điều chỉnh tới 4-5 bằng dung dịch HCl đặc và NaH_2PO_4 dạng rắn, dung dịch này được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các phần chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô, sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng 5-25% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 3H

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-clobenzoat

Hỗn hợp gồm hợp chất theo ví dụ 3G (8,5g), metyl 2,4-dilobenzoat (7,05g), và K_3PO_4 (9,32g) trong diglym (40ml) ở 115^{0}C được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng ete (600ml), và rửa hai lần bằng nước, và nước muối, và cô, sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng 2-50% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 3I

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hỗn hợp gồm hợp chất theo ví dụ 3H (1,55g), hợp chất theo ví dụ 3E (2,42g), và HK_2PO_4 (1,42g) trong dimetylsulfoxit (20ml) ở 135^0C được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng ete (400ml), và rửa 3 lần bằng dung dịch NaOH 1M, và nước muối, và cô, sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng 10-50% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 3J

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 3I (200mg) trong dioxan (10ml) và dung dịch NaOH 1M (6ml) ở 50^0C được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, thêm vào dung dịch NaH_2PO_4, và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các phần chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, và cô để thu được sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 3K

Tert-butyl 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-ylcarbamat

Tert-butyl piperidin-4-ylcarbamat (45,00g, 225mmol) và dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (24,74g, 247mmol) được bổ sung vào diclometan (1000ml). Natri triaxetoxybo hydrua (61,90 g, 292mmol) được bổ sung vào, và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch này được được chiết bằng dung dịch natri hydroxit 1M và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung dịch này được lọc và cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng 10% metanol (trong diclometan) tăng tới 20% metanol (trong diclometan).

Ví dụ 3L

1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-amin dihydroclorua

Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 3K (52,57 g, 185mmol) trong diclometan (900ml) được xử lý bằng dung dịch HCl 4M trong nước (462ml), và dung dịch này được trộn mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng muối dihydroclorua, muối này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 3M

3-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-ylamino)benzensulfonamit

Hợp chất theo ví dụ 3L (22,12 g, 86mmol) được bổ sung vào 1,4-dioxan (300ml) và nước (43ml). Trietylamin (43,6ml, 31,6 g, 313mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hợp chất theo ví dụ 3L hòa tan hoàn toàn. 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội, và dung môi được loại bỏ trong chân không. 10% metanol (trong diclometan) được bổ sung vào và dung dịch này được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi thu được huyền phù mịn. Chất rắn được tách bằng cách lọc chân không và rửa bằng diclometan để thu được sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 3N

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E và hợp chất theo ví dụ 3M cho hợp chất theo ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (brs, 1H), 8,53 (br s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,05 (m, 10H), 2,73 (m, 4H), 2,17 (m, 10H), 1,95 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 4

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 4A

4-(1-metylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế bằng cách thay 4-amino-N-metylpiperidin cho 1-(tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 4B

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E và hợp chất theo ví dụ 4A cho hợp chất theo ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (brs, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,09 (m, 8H), 2,77 (m, 2H), 2,05-2,30 (m, 10H), 1,95 (s, 3H), 1,39 (t, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 5

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 5A

3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hỗn hợp gồm 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (2,18g), 1-(tetrahydropyran-4-yl)metylamin (1,14g), và trietylamin (1g) trong tetrahydrofuran (30ml) được khuấy qua đêm, trung hòa bằng dung dịch HCl đặc và cô. Phần cặn được tạo huyền phù trong etyl axetat và chất kết tủa được thu hồi, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 5B

Metyl 4,4-dimetyl-2-(triflometylsulfonyloxy)xyclohex-1-enecarboxylat

Huyền phù chứa NaH đã rửa bằng hexan (17g) trong diclometan (700ml) được thêm nhỏ giọt 5,5-dimetyl-2-metoxycacbonylxyclohexanon (38,5g) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 30 phút, hỗn hợp này được làm lạnh tới -78°C và anhydrit triflometansulfonic (40ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 24 giờ. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô để thu được sản phẩm.

Ví dụ 5C

Metyl 2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enecarboxylat

Hợp chất theo ví dụ 5B (62,15g), axit 4-clophenylboronic (32,24g), CsF (64g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (2g) trong hỗn hợp dimetoxyetan /metanol theo tỷ lệ 2:1 (600ml) được gia nhiệt tới 70^0C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được cô. Ete (4x 200ml) được bổ sung vào và hỗn hợp được lọc. Dung dịch ete kết hợp được cô để thu được sản phẩm.

Ví dụ 5D

(2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metanol

Hỗn hợp gồm $LiBH_4$ (13g), ví dụ 5C (53,8g) và ete (400ml), được thêm từ từ vào metanol (25ml) bằng bơm tiêm. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Phản ứng được tôi bằng dung dịch HCl 1N kết hợp với làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng ete (3x 100ml). Phần chiết được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô, sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng 0-30% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 5E

Tert-butyl 4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Mesyl clorua (7,5ml) được thêm bằng bơm tiêm vào hợp chất theo ví dụ 5D (29,3g) và trietylamin (30ml) trong CH_2Cl_2 (500ml) ở 0^0C, và hỗn hợp được khuấy trong 1 phút. N-t-butoxycacbonylpiperazin (25g) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Huyền phù này được rửa bằng nước muối, làm khô, (Na_2SO_4), lọc, và cô, sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng 10-20% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 5F

1-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin

Hợp chất theo ví dụ 5E (200mg) và trietylsilan (1ml) được khuấy trong diclometan (15ml) và axit trifloaxetic (15ml) trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô, hòa tan trong etyl axetat, rửa hai lần bằng NaH_2PO_4, và nước muối, và làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô.

Ví dụ 5G

5-bromo-1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

Hỗn hợp gồm 5-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (15,4g) trong tetrahydrofuran (250ml) được bổ sung vào dung dịch lithi hexametyldisilazit 1M trong tetrahydrofuran

(86ml), và sau 10 phút, TIPS-Cl (triisopropylclosilan) (18,2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng ete, và dung dịch tạo ra được rửa hai lần bằng nước. Phần chiết được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô, sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng 10% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 5H

1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-ol

Hỗn hợp gồm hợp chất theo ví dụ 5G (24,3g) trong tetrahydrofuran (500ml) ở -78^{0}C được thêm 2,5M BuLi (30,3ml). Sau 2 phút, trimetylborat (11,5ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp được để ấm nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, chiết ba lần bằng etyl axetat, và các phần chiết kết hợp được rửa bằng nước muối và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong tetrahydrofuran (200ml) ở 0^{0}C, và dung dịch NaOH 1M (69ml) được bổ sung vào, sau đó thêm dung dịch H_2O_2 30% (8,43ml), và dung dịch này được khuấy trong 1 giờ. $Na_2S_2O_3$ (10g) được bổ sung vào, và độ pH được điều chỉnh tới 4-5 bằng dung dịch HCl đặc và NaH_2PO_4 dạng rắn. Dung dịch này được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các phần chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô, sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng 5-25% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 5I

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-clobenzoat

Hỗn hợp gồm hợp chất theo ví dụ 5H (8,5g), metyl 2,4-dilobenzoat (7,05g), và K_3PO_4 (9,32g) trong diglym (40ml) ở 115^{0}C được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng ete (600ml), và rửa hai lần bằng nước, và nước muối, và cô, sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng 2-50% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 5J

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hỗn hợp gồm hợp chất theo ví dụ 5I (1,55g), hợp chất theo ví dụ 5F (2,42g), và HK_2PO_4 (1,42g) trong dimetylsulfoxit (20ml) ở 135^{0}C được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng ete (400ml), và rửa bằng 3x dung dịch NaOH 1M, và nước muối, và cô, sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng 10-50% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 5K

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất theo ví dụ 5J (200mg) trong dioxan (10ml) và dung dịch NaOH 1M (6ml) ở 50^0C được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, thêm vào dung dịch NaH_2PO_4, và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các phần chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, và cô để thu được sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 5L

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất theo ví dụ 5K (3,39g), hợp chất theo ví dụ 5A (1,87g), 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit hydroclorua (2,39g), và 4-dimetylaminopyridin (1,09g) được khuấy trong CH_2Cl_2 (40ml) trong 24 giờ. Phản ứng được làm mát và sắc ký trên silicagel bằng 25-100% etyl axetat/hexan, sau đó 10% metanol/etyl axetat chứa 1% axit axetic, để thu được sản phẩm (1,62 g, 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) 11,65 (br s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,61 (dd, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,24 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 6

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 6A

4-(4-metylpiperazin-1-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Bình đáy tròn dung tích 50ml được nạp 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (1g, 4,23mmol), 4-metylpiperazin-1-amin dihydroclorua (1g, 5,32mmol), và N^1,N^1,N^2,N^2-tetrametyletan-1,2-diamin (3ml, 20,01mmol) trong dioxan (10ml). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 12 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, muối được lọc bằng phễu Buchner, và dung môi được loại bỏ

trong chân không. Sản phẩm thô được bổ sung vào cột silicagel (Analogix, SF65-200g) và tinh chế bằng cách rửa giải bằng 0-5% metanol trong diclometan.

Ví dụ 6B

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E và hợp chất theo ví dụ 6[a] cho hợp chất theo ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (brs, 1H), 9,09 (br s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,89 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (br s, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,05 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 7

2-(9H-carbazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 7A

Etyl 2-(9H-carbazol-4-yloxy)-4-clobenzoat

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế bằng cách thay etyl 2,4-dilobenzoat cho metyl 2,4-dilobenzoat và 4-hydroxycarbazol cho hợp chất theo ví dụ 3G trong ví dụ 3H.

Ví dụ 7B

Etyl 2-(9H-carbazol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 7A cho hợp chất theo ví dụ 3H trong ví dụ 3I.

Ví dụ 7C

Axit 2-(9H-carbazol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 7B cho hợp chất theo ví dụ 3I trong ví dụ 3J, chỉ khác là ở đây khi kết thúc phản ứng,

nước và dung dịch HCl 2N được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH tới 2, và muối HCl của sản phẩm được chiết bằng cách sử dụng $CHCl_3/CH_3OH$.

Ví dụ 7D

2-(9H-carbazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 7C cho hợp chất theo ví dụ 1E và hợp chất theo ví dụ 4A cho hợp chất theo ví dụ 1F trong ví dụ 1G, chỉ khác là ở đây tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế sử dụng cột C18, 250 x 50 mm, 10µ, và rửa giải bằng gradien 20-100% CH_3CN với 0,1% axit trifloaxetic trong nước, để thu được sản phẩm dưới dạng muối bistrifloaxetat. ^1H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 11,82 (br s, 1H), 11,40 (s, 1H), 9,70, 9,40 (cả hai đỉnh là br s, tổng cộng 2H), 8,40 (d, 1H), 8,10 (br d, 1H), 7,90 (br d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 7,07 (m, 4H), 6,78 (dd, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,60, 3,30, 3,10, 2,80 (toàn bộ br m, tổng cộng 11H), 2,20, 2,10, 2,00 (toàn bộ br m, tổng cộng 8H), 1,78 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 8

2-(9H-carbazol-4-yloxy)-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 8A

3-nitro-4-(3-(pyrolidin-1-yl)propylamino)benzensulfonamit

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế bằng cách thay 3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-amin cho 1-(tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 8B

2-(9H-carbazol-4-yloxy)-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 theo ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 7C cho hợp chất theo ví dụ 1E và hợp chất theo ví dụ 8A cho hợp chất theo ví dụ 1F trong ví dụ 1G, chỉ khác là ở đây tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế sử dụng cột C18,

250 x 50 mm, 10µm, và rửa giải bằng gradien 20-100% CH_3CN với 0,1% axit trifloaxetic trong nước, để thu được sản phẩm dưới dạng muối bistrifloaxetat.. ^1H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 11,80 (br s, 1H), 11,42 (s, 1H), 9,50, 9,25 (cả hai đỉnh br s, tổng cộng 2H), 8,58 (br t, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,70, 3,60, 3,20, 3,00 (toàn bộ br m, tổng cộng 18H), 2,18 (br m, 2H), 2,00-180 (đỉnh bao, 8H), 1,42 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 9

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 9A

Trans-tert-butyl 4-morpholinoxyclohexylcarbamat

Dung dịch chứa tert-butyl-4-aminoxyclohexylcarbamat (20,32g, 95mmol), bis(2-bromoetyl) ete (14,30ml, 114mmol) và trietylamin (33,0ml, 237mmol) trong N,N-dimetylformamit (200ml) được khuấy trong 16 giờ ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, cô và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri cacbonat (15% trong nước), làm khô và cô. Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Ví dụ 9B

Trans-4-morpholinoxyclohexanamin dihydroclorua

Dung dịch chứa trans-tert-butyl-4-morpholinoxyclohexylcarbamat (19,2g, 67,5mmol) trong diclometan (100ml) được thêm HCl (100ml, 400mmol) (4M trong dioxan) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ete và muối dạng rắn được lọc, và làm khô trong lò.

Ví dụ 9C

Trans-4-(4-morpholinoxyclohexylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa trans-4-morpholinoxyclohexanamin dihydroclorua (5g, 19,44mmol), 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (4,32g, 19,63mmol) và trietylamin (20ml, 143mmol) trong tetrahydrofuran (60ml) được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong

phòng. Sản phẩm dạng rắn được lọc, rửa bằng tetrahydrofuran, ete, diclometan (3 x) và làm khô trong chân không.

Ví dụ 9D

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E và hợp chất theo ví dụ 9C cho hợp chất theo ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,61 (brs, 1H), 8,49 (br s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,18 (m, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,38 (m, 6H), 1,15 (m, 3H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 10

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 10A

4-(2-metoxyetylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế bằng cách thay 2-metoxyetylamin cho 1-(tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 10B

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E và hợp chất theo ví dụ 10A cho hợp chất theo ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (brs, 1H), 8,58-8,49 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,61-3,51 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (br s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 11

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

Ví dụ 11A

(S)-3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metylamino)benzensulfonamit and (R)-3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế bằng cách thay (tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metanamin cho 1-(tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 11B

(S)-3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hỗn hợp raxemic nêu trong ví dụ 11A được tách bằng cách sắc ký SFC không đối xứng trên cột AD (đường kính trong 21mm x chiều dài 250mm) bằng cách sử dụng gradien 10-30% 0,1% dietylamin metanol trong CO_2 trong 15 phút (nhiệt độ lò: 40°C; tốc độ dòng: 40ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 11C

(R)-3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hỗn hợp raxemic nêu trong ví dụ 11A được tách bằng cách sắc ký SFC không đối xứng trên cột AD (đường kính trong 21mm x chiều dài 250mm) bằng cách sử dụng gradien 10-30% 0,1% dietylamin metanol trong CO_2 trong 15 phút (nhiệt độ lò: 40°C; tốc độ dòng: 40ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 11D

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

Hỗn hợp gồm hợp chất theo ví dụ 3J (59,8mg, 0,105mmol), hợp chất theo ví dụ 11B (33mg, 0,105mmol) và N,N-dimetylpyridin-4-amin (38,4mg, 0,314mmol) trong diclometan (5ml) được bổ sung vào 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit hydroclorua (24,07mg, 0,13mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC đảo pha trên cột C18 bằng cách sử dụng gradien 40-60% axetonitril/0,1% axit trifloaxetic trong nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối trifloaxetat. Muối của

axit trifloaxetic được hòa tan trong diclometan (6ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 50% trong nước, 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 (500 MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 11,68 (s, 1 H), 11,40 (s, br, 1 H), 8,53 - 8,58 (m, 2 H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 3 H), 7,34 (d, 2 H), 7,02 - 7,09 (m, 3 H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,69 - 3,73 (m, 1 H), 3,22 - 3,37 (m, 3 H), 3,16 - 3,21 (m, 1 H), 3,07 (s, 4 H), 2,74 (s, 2H), 2,09 - 2,24 (m, 6 H), 1,95 (s, 2H), 1,86 - 1,93 (m, 1 H), 1,79 - 1,85 (m, 1 H), 1,58 - 1,64 (m, 1 H), 1,42 - 1,51 (m, 1 H), 1,38 (t, 2 H), 1,25 - 1,34 (m, 1 H), 0,92 (s, 6 H).

Ví dụ 12

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 12A

4-((1,4-dioxan-2-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

(1,4-dioxan-2-yl)metanol (380mg, 3,22mmol) trong tetrahydrofuran (30ml) được xử lý bằng natri hydrua (60%) (245mg, 6,13mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội trong bể nước đá và 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (675mg, 3,06mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và một phần natri hydrua khác (60%) (245mg, 6,13mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm và tôi bằng hỗn hợp nước đá-nước (3ml). Hỗn hợp đục tạo ra được lọc và nước lọc được cô. Phần cặn được nghiền với metanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 12B

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 12A thay cho hợp chất theo ví dụ 11B. ^1H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 11,67 (s, 1 H), 11,42 (s, br, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,03 (d, 2 H), 7,48 - 7,55 (m, 3 H), 7,41 (d, 1H), 7,35 (d, 2 H), 7,04 (d, 2 H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,20 - 4,28 (m, 2 H), 3,85 - 3,91 (m, 1 H), 3,82 (dd, 1H), 3,74 -

3,78 (m, 1 H), 3,59 - 3,69 (m, 2 H), 3,41 - 3,51 (m, 2 H), 3,05 - 3,17 (m, 4 H), 2,83 (s, br, 2 H), 2,27 (s, br, 4 H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2 H), 0,93 (s, 6 H).

Ví dụ 13

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 11C thay cho hợp chất theo ví dụ 11B. Phổ NMR proton của hợp chất theo ví dụ 13 và ví dụ 11D là giống nhau. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 11,68 (s, 1 H), 11,40 (s, br, 1 H), 8,53 - 8,58 (m, 2 H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 3 H), 7,34 (d, 2 H), 7,02 - 7,09 (m, 3 H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,69 - 3,73 (m, 1 H), 3,22 - 3,37 (m, 3 H), 3,16 - 3,21 (m, 1 H), 3,07 (s, 4 H), 2,74 (s, 2H), 2,09 - 2,24 (m, 6 H), 1,95 (s, 2H), 1,86 - 1,93 (m, 1 H), 1,79 - 1,85 (m, 1 H), 1,58 - 1,64 (m, 1 H), 1,42 - 1,51 (m, 1 H), 1,38 (t, 2 H), 1,25 - 1,34 (m, 1 H), 0,92 (s, 6 H).

Ví dụ 14

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-(2-naphtylsulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng naphtalen-2-sulfonamit (47mg, 0,227mmol) thay cho hợp chất theo ví dụ 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,82 (s, 1 H), 11,69 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,08 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,97 (dd, 2 H), 7,82 (dd, 1H), 7,66 - 7,71 (m, 1 H), 7,63 (t, 1 H), 7,54 (d, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 2 H), 7,34 (d, 2 H), 7,04 (d, 2 H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,18 (s, 1 H), 3,04 (s, 4 H), 2,72 (s, 2H), 2,10 - 2,20 (m, 6 H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2 H), 0,92 (s, 6 H).

Ví dụ 15

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 15A

Metyl 6,6-dimetyl-4-oxotetrahydro-2H-pyran-3-carboxylat

Huyền phù chứa NaH đã được rửa bằng hexan (0,72g, 60% trong dầu khoáng) trong tetrahydrofuran (30ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 2,2-dimetyldihydro-2H-pyran-4(3H)-on (2,0g) trong tetrahydrofuran (20ml). Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dimetylcacbonat (6,31ml) được thêm nhỏ giọt bằng bơm tiêm. Hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong 4 giờ. LC/MS cho thấy sản phẩm mong muốn là sản phẩm chính. Hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 5% và chiết bằng diclometan (100ml x 3) và rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi làm bay hơi, sản phẩm thô được nạp vào cột và rửa giải bằng 10% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm.

Ví dụ 15B

Metyl 6,6-dimetyl-4-(triflometylsulfonyloxy)-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carboxylat

Huyền phù được khuấy lạnh (0^oC) chứa NaH (0,983g, 60% trong dầu khoáng) trong ete (50ml) được thêm hợp chất theo ví dụ 15A (3,2g). Hỗn hợp này được khuấy ở 0^oC trong 30 phút trước khi thêm Tf_2O (4,2ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp 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, làm bay hơi dung môi để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 15C

Metyl 4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 15B (2,88g), axit 4-clophenylboronic (1,88g) và $Pd(Ph_3P)_4$ (0,578g) trong toluen (40ml) và etanol (10ml) được thêm dung dịch Na_2CO_3 2N (10ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng ete (300ml) và rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4, Sau khi làm bay hơi dung môi, phần cặn được nạp vào cột và rửa giải bằng 3% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm.

Ví dụ 15D

(4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metanol

Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 15C (1,6g) trong ete (20ml) được thêm $LiAlH_4$ (1,2g). Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp này được axit hóa cẩn thận bằng dung dịch HCl 5% và chiết bằng etyl axetat (100ml x 3) và rửa bằng nước, nước

muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi cô, sản phẩm thô được nạp vào cột và rửa giải bằng 10% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm.

Ví dụ 15E

4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbaldehyt

Dung dịch chứa oxalyl clorua (1,1g) trong diclometan (30ml) ở -78^{O}C được bổ sung vào dimetylsulfoxit (6,12ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút, và tiếp đó dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 15D (1,2g) trong diclometan (10ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở -78^{O}C trong 2 giờ trước khi thêm trietylamin (10ml). Hỗn hợp được khuấy qua đêm và nhiệt độ được để tăng tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng ete (300ml) và rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Cô dung môi và tinh chế trên cột (5% etyl axetat trong hexan) để thu được sản phẩm.

Ví dụ 15F

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hỗn hợp gồm hợp chất theo ví dụ 3H (20,5g) và piperazin (37,0g) trong dimetylsulfoxit (200ml) được gia nhiệt tới 110^{0}C trong 24 giờ, và hỗn hợp này được để nguội tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được rót vào nước (1L), chiết ba lần bằng diclometan, và các phần chiết kết hợp được rửa hai lần bằng nước, và nước muối và lọc và cô để thu được sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 15G

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-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 theo ví dụ 15E (100mg) và ví dụ 15F (177mg) trong diclometan (10ml) được thêm natri triaxetoxybo hydrua (154mg). Hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (200ml) và rửa bằng dung dịch NaOH 2%, nước và nước muối. Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4, hỗn hợp được lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được nạp vào cột và rửa giải bằng 30% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 15H

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-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 theo ví dụ 15G (254mg) trong tetrahydrofuran (4ml), metanol (2ml) và nước (2ml) được thêm LiOH H_2O (126mg). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch HCl 5% 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 làm bay hơi dung môi để thu được sản phẩm.

Ví dụ 15I

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 1G, bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 1E bằng hợp chất theo ví dụ 15H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 11,68 (br s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,05(d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,48-7,54 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,12 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,11(s, 2H), 3,85(m, 2H), 3,27(m, 6H), 3,07 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,14 (m, 5H), 1,92(m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,24(m, 2H), 1,10 (s, 6H).

Ví dụ 16

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 16A

4-(2-metoxyetylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

4-clo-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit (1,536g, 5mmol), 2-metoxyetanamin (0,376g, 5mmol), và trietylamin (1,939g, 15mmol) trong dung dịch tetrahydrofuran khan (30ml) được gia nhiệt ở 55°C trong 3 giờ. Dung dịch này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, và làm khô (Na_2SO_4), lọc và nước lọc được cô. Chất thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 16B

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E và hợp chất theo ví dụ 16A cho hợp chất theo ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (brs, 1H), 8,14 (m 1H), 8,03 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,06 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 17

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

Ví dụ 17A

4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế bằng cách thay 1-(tetrahydropyran-4-yl)metylamin cho 2-metoxyetanamin trong ví dụ 16A.

Ví dụ 17B

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

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E và hợp chất theo ví dụ 17A cho hợp chất theo ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,70 (brs, 1H), 8,15 (m 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,84 (m,1 H), 1,54 (m, 2H), 1,39(t, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 18

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

Ví dụ 18A

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-clobenzoat

Hỗn hợp gồm 5-hydroxyindol (8,5g), metyl 2,4-dilobenzoat (7,05g), và K_3PO_4 (9,32g) trong diglym (40ml) ở 115^0C được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng ete (600ml), và rửa hai lần bằng nước, và nước muối, và cô, sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng 2-50% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 18B

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hỗn hợp gồm hợp chất theo ví dụ 18A (1,7g), hợp chất theo ví dụ 3E (1,8g), và HK_2PO_4 (1,21g) trong dimetylsulfoxit (20ml) ở 135^0C được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng ete (400ml), và rửa ba lần bằng dung dịch NaOH 1M, và nước muối, và cô, sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng 10-50% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 18C

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất theo ví dụ 18B (200mg) trong dioxan (10ml) và dung dịch NaOH 1M (6ml) ở 50^0C được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, thêm vào dung dịch NaH_2PO_4, và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các phần chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, và cô để thu được sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 18D

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 3J bằng hợp chất theo ví dụ 18C, và thay hợp chất theo ví dụ 1F cho hợp chất theo ví dụ 11B. ^1H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,18 (s, 2H), 8,59-8,64 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (d,1H), 7,03 (d, 2H), 6,8 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40)s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,24-3,32 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,12-2,17 (m, 5H), 1,68-1,94 (m, 3H), 1,61 (d, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,24-1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 19

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 11B bằng hợp chất theo ví dụ 9B và hợp chất theo ví dụ 3J bằng hợp chất theo ví dụ 18C. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 12,29 (s, 1H), 9,29 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,37 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J*=9,3, 2,3 Hz, 1H), 8,18 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,57 (m, 2H), 7,39 - 7,47 (m, 3H), 7,10 (dd, *J*=8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,05 - 7,08 (m, 2H), 6,90 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J*=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,59 - 6,63 (m, 1H), 6,55 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 3,72 - 3,78 (m, 4H), 3,33 - 3,43 (m, 1H), 2,99 - 3,09 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,46 - 2,54 (m, 4H), 2,16 - 2,29 (m, 3H), 2,09 - 2,14 (m, 4H), 2,05 (d, *J*=11,9 Hz, 2H), 1,97 (d, *J*=1,8 Hz, 2H), 1,87 (d, *J*=11,6 Hz, 2H), 1,19 - 1,42 (m, 6H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 20

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 11B bằng hợp chất theo ví dụ 10A và hợp chất theo ví dụ 3J bằng hợp chất theo ví dụ 18C. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit - d_6) δ 11,20 (br. s, 1H) 11,15 (s, 1H) 8,59 (m, 2H) 7,81 (dd, 1H) 7,50 (d, 1H) 7,36 (m, 4H) 7,08 (m, 4H) 6,85 (dd, 1H) 6,65 (dd, 1H) 6,38 (m, 1H) 6,14 (m, 1H) 3,58 (m, 4H) 3,30 (s, 3H) 3,03 (m, 4H) 2,73 (s, 2H) 2,15 (m, 6H) 1,96 (s, 2H) 1,38 (t, 2H) 0,92 (s, 6H)

Ví dụ 21

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 3J bằng hợp chất theo ví dụ 18C. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 11,17 (s, 2H), 8,53 - 8,65 (m, 2 H), 7,80 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 3 H), 6,82 - 6,92 (m, 1 H), 6,65 (d, 1H), 6,39 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 3,68 - 3,82 (m, 2 H), 3,22 - 3,32 (m, 2 H), 3,13 - 3,22 (m, 1 H), 3,03 (s, 4 H), 2,72 (s, 2H), 2,09 - 2,23 (m, 6 H), 1,78 - 1,98 (m, 4

H), 1,56 - 1,66 (m, 1 H), 1,43 - 1,51 (m, 1 H), 1,37 (t, 2 H), 1,22 - 1,33 (m, 1 H), 0,92 (s, 6 H).

Ví dụ 22

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 11C thay cho hợp chất theo ví dụ 11B, và hợp chất theo ví dụ 18C thay cho hợp chất theo ví dụ 3J. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 11,17 (s, 2H), 8,53 - 8,65 (m, 2 H), 7,80 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 3 H), 6,82 - 6,92 (m, 1 H), 6,65 (d, 1H), 6,39 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 3,68 - 3,82 (m, 2 H), 3,22 - 3,32 (m, 2 H), 3,13 - 3,22 (m, 1 H), 3,03 (s, 4 H), 2,72 (s, 2H), 2,09 - 2,23 (m, 6 H), 1,78 - 1,98 (m, 4 H), 1,56 - 1,66 (m, 1 H), 1,43 - 1,51 (m, 1 H), 1,37 (t, 2 H), 1,22 - 1,33 (m, 1 H), 0,92 (s, 6 H).

Ví dụ 23

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

Ví dụ 23A

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 15F bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 3H bằng hợp chất theo ví dụ 18A.

Ví dụ 23B

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 15G bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 15F bằng hợp chất theo ví dụ 23A.

Ví dụ 23C

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 15H bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 15G bằng hợp chất theo ví dụ 23B.

Ví dụ 23D

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 11B bằng hợp chất theo ví dụ 1F, và hợp chất theo ví dụ 3J bằng hợp chất theo ví dụ 23C. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 11,20 (br s, 1H), 11,17(s, 1H), 8,63 (t, 1 H), 8,59 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (m, 3 H), 7,13 (m, 2 H), 6,86 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,39 (s, 1 H), 6,15 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,85 (m, 3 H), 3,50 (m, 2 H), 3,42 (m, 2 H), 3,24 (m, 4 H), 3,02 (m, 4 H), 2,82 (m, 2 H), 2,16 (m, 2 H), 1,61 (m, 3 H), 1,25 (m, 4 H), 1,17 (s, 6 H).

Ví dụ 24

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}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 24A

3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzensulfonamit

(Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (2,0g) trong tetrahydrofuran (20ml) được xử lý bằng 60% NaH (1,377g). Dung dịch này được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được thêm nhỏ giọt 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (2,84g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp này được rót vào nước, trung hòa bằng dung dịch HCl 10%, và chiết bằng etyl axetat ba lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng 20-60% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 24B

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}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 24A cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,50-7,53 (m,

3H), 7,34-7,36 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,06 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,25 (s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,52-1,55 (m, 1 H), 1,33-1,40 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 25

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 25A

4-((1,4-dioxan-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 1F bằng cách sử dụng (1,4-dioxan-2-yl)metanamin thay cho (tetrahydropyran-4-yl)metanamin.

Ví dụ 25B

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 25A thay cho hợp chất theo ví dụ 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,66 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,53 - 8,59 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,46 - 7,54 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,75 - 3,86 (m, 3H), 3,58 - 3,68 (m, 2H), 3,45 - 3,52 (m, 2H), 3,35 - 3,43 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H)

Ví dụ 26

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

Ví dụ 26A

3-nitro-4-(2,2,2-trifloetylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay 2,2,2-trifloetanamin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 26B

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 26A cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,48 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,61 (dd, 1H), 6,26 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 27

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

Ví dụ 27A

3-nitro-4-(3,3,3-triflopropylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay 3,3,3-triflopropan-1-amin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 27B

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 27A cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,47 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,27 (m, 2H), 3,59 (q, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (m, 6H).

Ví dụ 28

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 28A

(S)-4-((1,4-dioxan-2-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hỗn hợp raxemic nêu trong ví dụ 12A được tách trên cột SFC AD không đối xứng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 28B

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 28A thay cho hợp chất theo ví dụ 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,48 - 7,57 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,19 - 4,30 (m, 2H), 3,85 - 3,92 (m, 1H), 3,73 - 3,85 (m, 2H), 3,58 - 3,70 (m, 2H), 3,40 - 3,52 (m, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,85 (s, 2H), 2,18 - 2,39 (m, 3H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 29

Cis-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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 29A

Cis-4-((4-metoxyxyclohexyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (1,098g) và hợp chất theo ví dụ 34A (1g) trong tetrahydrofuran (20ml) được xử lý bằng N,N-diisopropyletylamin (0,871ml) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký đảo pha, rửa giải bằng 40-55% axetonitril trong 0,1% axit trifloaxetic trong nước trong 25 phút để thu được chất đồng phân cis của ví dụ 29A và chất đồng phân *trans* của ví dụ 34B.

Ví dụ 29B

Cis-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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 29A thay cho hợp chất theo ví dụ 11B. ^{1}H NMR (500

MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 8,53 - 8,63 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,47 - 7,56 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,00 - 7,12 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,26 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,07 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,81 (dd, 2H), 1,64 - 1,74 (m, 1H), 1,48 (dd, 2H), 1,23 - 1,42 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 30

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 30A

(R)-4-((1,4-dioxan-2-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hỗn hợp raxemic nêu trong ví dụ 12A được tách trên cột SFC AD không đối xứng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 30B

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 30A thay cho hợp chất theo ví dụ 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,48 - 7,57 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,19 - 4,30 (m, 2H), 3,85 - 3,92 (m, 1H), 3,73 - 3,85 (m, 2H), 3,58 - 3,70 (m, 2H), 3,40 - 3,52 (m, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,85 (s, 2H), 2,18 - 2,39 (m, 3H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 31

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 1G bằng cách lần lượt thay hợp chất theo ví dụ 1E và ví dụ 1F bằng hợp chất theo ví dụ 15H và ví dụ 25A. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,66 (s, 1H), 11,46 (m, 1H), 8,54 (m, 2H), 8,45 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,12 (m,

2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,79 (m, 4H), 3,51 (m, 6H), 3,05 (m, 4H), 2,17 (m, 3H), 1,17 (s, 6H).

Ví dụ 32

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 1G bằng cách lần lượt thay hợp chất theo ví dụ 1E và ví dụ 1F bằng hợp chất theo ví dụ 15H và ví dụ 12A. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,37 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,84 (m, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,24 (m, 6H), 1,20 (m, 6H).

Ví dụ 33

Trans-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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 1G bằng cách thay lần lượt thay hợp chất theo ví dụ 1E và ví dụ 1F bằng hợp chất theo ví dụ 15H và ví dụ 9C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,63 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,63 (m, 5H), 3,05 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,64 (m, 4H), 2,17 (m, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,43 (m, 6H), 1,17 (m, 6H).

Ví dụ 34

Trans-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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 34A

(4-metoxyxyclohexyl)metanamin

(4-Metoxyphenyl)metanamin (1g, 1,29mmol) trong etanol (10ml) được xử lý bằng Rh-Al_2O_3 5% (99,8mg, 0,048mmol) trong môi trường H_2 (500 psi) ở 50°C trong 16 giờ. Rh-Al_2O_3 5% bổ sung (0,4g) được bổ sung vào. Hỗn hợp tạo ra được khuấy

trong môi trường H_2 (500 psi) ở 60°C trong 2 giờ. Chất không tan được lọc và nước lọc được cô để thu được hỗn hợp gồm sản phẩm *cis* và *trans* dưới dạng dầu, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 34B

Trans-4-((4-metoxyxyclohexyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (1,098g) và hợp chất theo ví dụ 34A (1g) trong tetrahydrofuran (20ml) được xử lý bằng N,N-diisopropyletylamin (0,871ml) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký đảo pha, và rửa giải bằng 40-55% axetonitril trong 0,1% axit trifloaxetic trong nước trong 25 phút.

Ví dụ 34C

Trans-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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 34B thay cho hợp chất theo ví dụ 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1 H), 11,37 (s, 1 H), 8,52 - 8,62 (m, 2 H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 3 H), 7,34 (d, 2 H), 7,02 - 7,09 (m, 3 H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,21 - 3,27 (m, 5 H), 3,02 - 3,12 (m, 5 H), 2,75 (s, 2H), 2,20 (s, 4 H), 2,14 (s, 2H), 1,93 - 2,04 (m, 4 H), 1,79 (d, 2 H), 1,55 - 1,65 (m, 1 H), 1,38 (t, 2 H), 0,97 - 1,12 (m, 4 H), 0,92 (s, 6 H).

Ví dụ 35

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 1G bằng cách lần lượt thay hợp chất theo ví dụ 1E và ví dụ 1F bằng hợp chất theo ví dụ 15H và ví dụ 36C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,11 (m, 5H), 2,16 (m, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,19 (s, 6H).

Ví dụ 36

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 36A

5-bromo-6-clopyridin-3-sulfonyl clorua (8,2g) trong metanol (20ml) được làm lạnh tới 0°C. Dung dịch này được thêm dung dịch NH_3 7N trong metanol (80ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Dung môi được loại bỏ ở nhiệt độ thấp, và phần cặn được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat ba lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô. Chất rắn được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 20-100% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 36B

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 36A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 24A.

Ví dụ 36C

Hỗn hợp gồm hợp chất theo ví dụ 36B (0,702g), dixyano kẽm (0,129g), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,231g) trong N,N-dimetylformamit (2ml) được loại khí bằng chu trình hút chân không/nitơ ba lần. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được rót vào nước và được chiết bằng etyl axetat ba lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng 20%-60% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 36D

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 36C cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^1H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,56 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,34-7,35 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,31-2,35 (m, 2H), 2,01-

2,05 (m, 1H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,33-1,40 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 37

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-clotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 37A

1,6-dioxaspiro[2,5]octan-2-cacbonitril

Hỗn hợp gồm tetrahydropyran-4-on (10ml) và cloaxetonitril (6,4ml) trong tert-butanol (10ml) được khuấy trong 10 phút. Dung dịch này được thêm dung dịch chứa kali tert-butoxit (12,11g) trong 200ml tert-butanol ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ, pha loãng bằng nước và tôi từ từ bằng dung dịch HCl 1N. Dung môi được loại bỏ một phần bằng cách làm bay hơi kiểu quay. Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng ete (5x 200ml). Các phần chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và nước lọc được cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng etyl axetat:hexan theo tỷ lệ 3:7 đến 1:1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 37B

2-(4-clotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2-hydroxyaxetonitril

Hợp chất theo ví dụ 37A (11,5g) trong diclometan (40ml) trong chai polypropylen được xử lý nhỏ giọt bằng 70% hydro florua-pyridin (10,4ml) ở 0°C. Dung dịch này được để ấm tới nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, và khuấy trong 1,5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (200ml) và rót vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước. $NaHCO_3$ dạng rắn bổ sung được sử dụng cẩn thận cho đến khi ngừng sủi bọt. Lớp hữu cơ được tách ra, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat bổ sung ba lần (mỗi lần 150ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch HCl 5% (mỗi lần 50ml, hai lần), nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô để thu được sản phẩm cần thiết, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Ví dụ 37C

(4-clotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol

Hợp chất theo ví dụ 37B (11,7g, 74mmol) trong 2-propanol (150ml) và nước (37,5ml) được làm lạnh tới 0°C. Dung dịch này được thêm $NaBH_4$ (4,20 g, 111mmol). Dung dịch này được khuấy và để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, dung dịch này được tôi bằng axeton, và khuấy trong 1 giờ nữa. Chất lỏng trong được tách ra khỏi chất rắn bằng cách lắng gạn. Etyl axetat bổ sung (2x 100ml) được sử dụng để rửa chất rắn, và hỗn hợp được lắng gạn. Các dung dịch hữu cơ kết hợp được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh, rửa giải bằng etyl axetat:hexan theo tỷ lệ 1:1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 37D

4-((4-clotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 37C trong (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 37E

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-clotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 37D thay cho hợp chất theo ví dụ 11B. ^{1}H NMR (dimetylsulfoxit-d_6). 11,64 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,00-8,01 (m, 2H), 7,39-7,57 (m, 4H), 7,33 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 6,65 (dd, J = 9, 1,98 Hz, 1H), 6,37-6,38 (m, 1H), 6,19 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 20,75 Hz, 2H), 3,74-3,78 (m, 2H), 3,55-3,60 (m, 2H), 3,07 (br, 4H), 2,80 (br, 2H), 2,25 (br, 4H), 2,13 (br, 2H), 1,81-1,94 (m, 6H), 1,38 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ví dụ 38

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

Ví dụ 38A

3-xyano-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay 3-xyano-4-clobenzensulfonamit cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 24A.

Ví dụ 38B

5-sulfamoyl-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 38A (0,455g) trong etanol (3ml) và tetrahydrofuran (1ml) được bổ sung vào hydro peroxit (30% trong nước, 2ml), sau đó thêm dung dịch NaOH 1N trong nước (1,024ml) và gia nhiệt tới 35°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào diclometan (50ml) và dung dịch HCl 1N trong nước (25ml). Lớp nước được chiết bằng diclometan (3 x 50ml). Chất kết tủa trong các lớp hữu cơ kết hợp được thu hồi bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 38C

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 38B cho hợp chất theo ví dụ 1F và hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,79 - 11,70 (m, 1H), 11,66 - 11,54 (m, 1H), 9,29 - 9,08 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,74 - 6,67 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,03 (d, 6H), 3,74 - 3,52 (m, 4H), 3,33 (s, 4H), 3,11 - 2,90 (m, 2H), 2,01 (s, 4H), 1,79 - 1,58 (m, 2H), 1,24 (s, 5H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 39

Cis-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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 39A

Cis-tert-butyl-4-morpholinoxyclohexylcarbamat

Dung dịch chứa morpholin (4,08g) và tert-butyl 4-oxoxyclohexylcarbamat (10g) được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong titan (IV) isopropoxit (27,5ml), metanol (10ml) được bổ sung vào, sau đó thêm cẩn thận natri bo hydrua (3,55 g). Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước/ dung dịch NaOH, chiết bằng ete, làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô, Sản phẩm được tách ra khỏi chất đồng phân trans và

tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (silicagel, 50% - 100% axeton trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 39B

cis-4-morpholinoxyclohexanamin bis(2,2,2-trifloaxetat)

Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 39A (2,43g) trong diclometan (15ml) được thêm axit trifloaxetic (5ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế.

Ví dụ 39C

4-(cis-4-morpholinoxyclohexylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 39B (0,40g), 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (0,478g) và trietylamin (2ml) trong tetrahydrofuran (10ml) được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (silicagel, 0-30% metanol / diclometan) để thu được sản phẩm.

Ví dụ 39D

Cis-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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 39C cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 13,07 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,67 (t, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,48 - 6,55 (m, 2H), 3,65 - 3,73 (m, 5H), 3,02 - 3,09 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,41 - 2,48 (m, 4H), 2,25 (t, 2H), 2,09 - 2,16 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,77 - 1,86 (m, 2H), 1,55 - 1,63 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 40

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 40A

5,6-diclopyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay 5,6-diclopyridin-3-sulfonyl clorua cho 5-bromo-6-clopyridin-3-sulfonyl clorua trong ví dụ 36A.

Ví dụ 40B

5-clo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 40A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 24A.

Ví dụ 40C

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 40B cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (v br s, 4H), 2,90 (v br s, 2H), 2,35 (v br s, 4H), 2,17 (br m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,64 (d, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,35 (ddd, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 41

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 15H ch hợp chất theo ví dụ 3J và hợp chất theo ví dụ 40B cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,25 (d, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (v br s, 4H), 2,90 (v br s, 2H), 2,27 (v br s, 4H), 2,17 (br m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,64 (d, 2H), 1,35 (ddd, 2H), 0,97 (s, 6H).

Ví dụ 42

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

Ví dụ 42A

4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)-3-(triflometyl)benzensulfonamit

Hỗn hợp gồm 4-clo-3-(triflometyl)benzensulfonamit (1,056g), (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin (0,5g) và N,N-diisopropyletylamin (1,68g) trong dung dịch dimetylsulfoxit khan (15ml) được gia nhiệt ở 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 42B

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 1G bằng cách lần lượt thay hợp chất theo ví dụ 1E và ví dụ 1F bằng hợp chất theo ví dụ 15H và ví dụ 42A. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,73 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,82 (dd, 2H), 3,19 (m, 5H), 3,05 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,20 (m, 7H), 1,85 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,18 (s, 6H).

Ví dụ 43

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 1G bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 1E và ví dụ 1F bằng hợp chất theo ví dụ 15H và ví dụ 17A tương ứng. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 11,48 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,37 (d, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,23 (m, 5H), 1,84 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,25 (m, 3H), 1,18 (s, 6H).

Ví dụ 44

Trans-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-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 44A

Trans-4-(4-morpholinoxyclohexylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 16A bằng cách thay 2-metoxyetanamin bằng hợp chất theo ví dụ 9B.

Ví dụ 44B

Trans-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-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 1G bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 1E và ví dụ 1F bằng hợp chất theo ví dụ 15H và ví dụ 44A tương ứng. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,62 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,54 (m, 6H), 3,04 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,57 (m, 3H), 2,24 (m, 6H), 1,91 (m, 5H), 1,34 (m, 4H), 1,20 (s, 6H).

Ví dụ 45

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-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 45A

4-(1-metylpiperidin-4-ylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 16A bằng cách thay 2-metoxyetanamin bằng 1-metyl-4-aminopiperidin.

Ví dụ 45B

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-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 1G bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 1E và ví dụ 1F bằng hợp chất theo ví dụ 15H và ví dụ 45A,

tương ứng. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,59 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,39 (m, 3H), 7,14 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,65 (dd, 2H), 6,36 (dd, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,16 (m, 4H), 2,98 (m, 5H), 2,88 (m, 5H), 2,67 (s, 2H), 2,22 (m, 6H), 1,68 (m, 1H), 1,18 (s, 6H).

Ví dụ 46

5-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)nicotinamit

5-sulfamoyl-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)nicotinamit

Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 36C (0,025g) trong etanol (1ml) và tetrahydrofuran (1ml) được thêm hydro peroxit (30% trong nước, 0,5ml), tiếp đó thêm dung dịch natri hydroxit 1M trong nước (0,056ml), sau đó thêm tiếp 1ml tetrahydrofuran. Phản ứng được gia nhiệt tới 45°C trong 2 giờ, làm nguội, tôi bằng dung dịch HCl 1N trong nước (5ml), và sản phẩm được chiết vào diclometan (10ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 46B

5-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)nicotinamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 46A cho hợp chất theo ví dụ 1F và hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,31 – 10,09 (m, 1H), 9,09 (s, 2H), 8,93 – 8,81 (m, 1H), 8,28 – 8,18 (m, 1H), 8,03 – 7,87 (m, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,59 – 6,48 (m, 2H), 5,97 (s, 2H), 4,50 (d, 2H), 4,08 – 3,98 (m, 2H), 3,45 (s, 4H), 3,13 – 2,99 (m, 4H), 2,82 – 2,68 (m, 2H), 2,19 (s, 4H), 1,86 (s, 5H), 1,61 – 1,35 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 47

N-({5-bromo-6-[(1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 47A

5-bromo-6-((1-metylpiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Dung dịch chứa (1-metylpiperidin-4-yl)metanol (0,109g) trong tetrahydrofuran (2ml) được thêm natri hydrua (0,136g). Sau 30 phút, hợp chất theo ví dụ 36A (0,230g) được bổ sung vào dưới dạng dung dịch trong tetrahydrofuran (1ml) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 50°C. Sau 4 giờ, Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, rót vào nước (10ml) và diclometan (50ml), và độ pH được điều chỉnh tới 8. Lớp nước được chiết bằng diclometan (3 x 50ml), và các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (30ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 47B

N-({5-bromo-6-[(1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 47A cho hợp chất theo ví dụ 1F và hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất nêu tron ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,51 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 7,33 (dd, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,31 (dd, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,40 (s, 4H), 3,01 (s, 4H), 2,73 (d, J = 8,2, 5H), 2,20 (s, 6H), 1,93 (d, 4H), 1,54 (s, 1H), 1,39 (s, 2H), 1,24 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 48

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 48A

4-((1-metylpiperidin-4-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay (1-metylpiperidin-4-yl)metanol cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 48B

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 48A cho hợp chất theo ví dụ 1F và hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,54 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 – 7,77 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 – 7,00 (m, 7H), 6,70 – 6,56 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,46 – 3,33 (m, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,72 (d, 5H), 2,21 (s, 6H), 1,96 (s, 5H), 1,70 – 1,48 (m, 2H), 1,39 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 49

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 49A

6-((1,4-dioxan-2-yl)metoxy)-5-bromopyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay (1, 4-dioxan-2-yl)metanol cho (tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metanol và hợp chất theo ví dụ 36A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 24A.

Ví dụ 49B

6-((1,4-dioxan-2-yl)metoxy)-5-xyanopyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 49A cho hợp chất theo ví dụ 36B trong ví dụ 36C.

Ví dụ 49C

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 49B cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,50 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,29 (m, 2H),

4,40 (d, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,34 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 50

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 49A cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ11,60 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,26 (m, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 51

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 51A

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 12A bằng cách thay (1,4-dioxan-2-yl)metanol bằng (2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol.

Ví dụ 51B

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 51A thay cho hợp chất theo ví dụ 11B. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 2H), 8,35 (s, 2H), 8,03 (d, 4H), 7,47 - 7,58 (m, 6H), 7,31 - 7,42 (m, 6H), 7,04 (d, 4H), 6,68 (dd, 2H), 6,40 (s, 2H), 6,20 (d, 2H), 3,96 - 4,09 (m, 2H), 3,54 - 3,68 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,09 - 2,37 (m, 7H), 1,96 (s, 2H), 1,55 - 1,69 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,19 (m, 8H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 52

N-({3-clo-5-xyano-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 52A

3-xyano-4-clobenzensulfonamit

Dung dịch chứa 3-xyano-4-clobenzen-1-sulfonyl clorua (1,1g) trong 1,4-dioxan (10ml) ở 0°C được xử lý nhỏ giọt bằng dung dịch amoniac 7M trong metanol (3,57ml) và khuấy trong 30 phút. Một lượng nhỏ chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc. Nước lọc được cô, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, cô và nghiền với dietyl ete để thu được sản phẩm.

Ví dụ 52B

3-xyano-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 52A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit và (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin cho 4-metylpiperazin-1-amin dihydroclorua trong ví dụ 6A.

Ví dụ 52C

3-clo-5-xyano-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)benzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 52B (0,148g) trong axetonitril (5ml) được xử lý bằng N-closucxinimit (0,080g), gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ và lọc để loại bỏ một lượng nhỏ chất rắn. Nước lọc được cô và sắc ký trên silicagel bằng 3-15% etyl axetat trong diclometan làm dung môi rửa giải. Chất rắn thu được được tạo huyền phù đặc trong nước, lọc, rửa bằng nước bổ sung và làm khô trong chân không để thu được sản phẩm.

Ví dụ 52D

N-({3-clo-5-xyano-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 52C cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,70 (s, 1H), 11,41 (br s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,69 (m, 1H), 6,42

(dd, 1H), 6,18 (dd, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,23 (m, 3H), 3,06 (m, 4H), 2,15 (m, 4H), 1,92 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,19 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 53

N-({4-[(1-axetylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 53A

N-[(4-clo-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E và 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit cho hợp chất theo ví dụ 1F trong ví dụ 1G.

Ví dụ 53B

N-({4-[(1-axetylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Bình đáy tròn dung tích 5ml được nạp hợp chất theo ví dụ 53A (120mg), 1-axetylpiperidin-4-amin (28mg), và trietylamin (0,064ml) trong dioxan (2ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 90°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, và thêm vào cột silicagel và tinh chế bằng cách rửa giải bằng 0-5% metanol trong diclometan. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,66 (br s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,97-3,75 (m, 2H), 3,07 (br s, 4H), 2,87-2,70 (m, 4H), 2,29-2,10 (m, 6H), 2,02 (s, 3H), 2,00-1,89 (m, 4H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 54

N-({2-clo-5-lo-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 54A

2-clo-5-lo-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay 2-clo-4,5-dilobenzensulfonamit cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit và (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin cho 4-metylpiperazin-1-amin dihydroclorua trong ví dụ 6A.

Ví dụ 54

N-({2-clo-5-lo-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 54A cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,76 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,82 (dd, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,05 (m, 6H), 2,73 (s, 2H), 2,14 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,17 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 55

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E và hợp chất theo ví dụ 2A cho hợp chất theo ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,66 (br s, 1H), 8,75 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,54-7,48 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,08-7,02 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,61 (t, 4H), 3,43 (q, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,06 (br s, 4H), 2,73 (br s, 2H), 2,47 (br s, 4H), 2,18 (m, 6H), 1,95 (br s, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 56

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-clotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 56A

5-bromo-6-((4-clotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 37C trong tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol và hợp chất theo ví dụ 36A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 24A.

Ví dụ 56B

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 56A cho hợp chất theo ví dụ 36B trong ví dụ 36C.

Ví dụ 56C

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-clotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 56B cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,58 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,35-7,37 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,56 (d, 2H), 3,76-3,80 (s, 2H), 3,56-3,62 (m, 2H), 3,01-3,10 (m, 4H), 2,14-2,18 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,80-1,87 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 57

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(2-morpholin-4-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 57A

5-bromo-6-(2-morpholinoetoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay 2-morpholinoetanol cho tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol và hợp chất theo ví dụ 36A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 24A.

Ví dụ 57B

5-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 57A cho hợp chất theo ví dụ 36A trong ví dụ 36B.

Ví dụ 57C

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(2-morpholin-4-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 57B cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,56 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,08 (s, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,65 (s, 4H), 2,16-2,18 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 58

N-[(3-clo-4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]sulfonyl}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 58A

3-clo-4-(2-(2-metoxyetoxy)etylthio)benzensulfonamit

Ống vi sóng dung tích 25ml được thêm natri hydrua (0,6g) trong terahydrofuran (10ml) để tạo ra huyền phù. 2-(2-metoxyetoxy)etanthiol (1g) được thêm từ từ vào. Sau khi khuấy trong 30 phút, 3-clo-4-clobenzensulfonamit (1,54g) hòa tan trong 10ml tetrahydrofuran được thêm từ từ vào. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 110°C trong 30 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng Biotage Initiator. Nước được bổ sung vào, sản phẩm được chiết bằng ete (20ml x 3 lần), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel rửa giải bằng 0-25% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 58B

3-clo-4-(2-(2-metoxyetoxy)etylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất theo ví dụ 58A (0,15g) được tạo huyền phù trong axit axetic (3ml). Axit peraxetic (0,4ml) được thêm từ từ vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó rót vào dung dịch $Na_2S_2O_3$, và sản phẩm được kết tủa. Sau khi lọc và rửa bằng nước, sản phẩm được làm khô trong chân không.

Ví dụ 58C

N-[(3-clo-4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]sulfonyl}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 58B cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,52 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 3,74 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,06 (m, 5H), 3,01 (m, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 59

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]sulfonyl}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 59A

4-(2-(2-metoxyetoxy)etylthio)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit cho 3-clo-4-clobenzensulfonamit trong ví dụ 58A.

Ví dụ 59B

4-(2-(2-metoxyetoxy)etylsulfonyl)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 59A cho hợp chất theo ví dụ 58A trong ví dụ 58B.

Ví dụ 59C

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]sulfonyl}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 59B cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,51 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,94 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,28 (m, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,16 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,01 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,96 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H)

Ví dụ 60

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

Ví dụ 60A

Trans-4-(4-aminoxyclohexyloxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-hydroxyxyclohexylcarbamat (0,250g) trong tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung vào natri hydrua (0,186g). Sau khi khuấy trong 15 phút, 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (0,256g) được bổ sung vào dưới dạng dung dịch trong tetrahydrofuran (1ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 60°C trong 1,5 giờ, làm nguội, và rót vào hỗn hợp gồm diclometan (100ml) và nước (25ml). Lớp nước được điều chỉnh tới độ pH~4 bằng dung dịch HCl 1N trong nước và lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (50ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô, Phần cặn được nạp vào silicagel (GraceResolv 40g) và rửa giải bằng cách sử dụng gradien 0,5% đến 7,5% metanol/diclometan trong 30 phút. Chất rắn này được xử lý bằng HCl (4,0M trong dioxan, 5ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 60B

4-(trans-4-morpholinoxyclohexyloxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 60A (0,220g) và 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (0,177g) trong N,N-dimetylformamit (3ml) được thêm trietylamin (0,338ml) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 70°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và chất kết tủa tạo ra được loại bỏ bằng cách lọc. Hỗn hợp này được cô và nạp vào silicagel và rửa giải bằng cách sử dụng gradien 0,5% đến 7,5% metanol/diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 60C

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 60B cho hợp chất theo ví dụ 1F và hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,62 (s, 1H), 8,23 (s, 1H),

7,99 (s, 1H), 7,96 – 7,88 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,34 (d, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,72 – 6,58 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,69 – 4,47 (m, 1H), 3,66 (s, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,76 (s, 6H), 2,22 (s, 9H), 1,96 (s, 4H), 1,39 (s, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 61

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 61A

5-bromo-6-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-ylamino)pyridin-3-sulfonamit

Hỗn hợp gồm hợp chất theo ví dụ 36A (1,0g), ví dụ 3L (0,95g) và trietylamin (3,08ml) trong dioxan khan (20ml) được gia nhiệt ở 110°C qua đêm. Dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng 2%-8% metanol/diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 61B

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 61A cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,59 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,94 (d, 2H), 3,28 (m, 6H), 3,01 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,93 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,17 (t, 2H), 0,90 (s, 6H).

Ví dụ 62

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-xyanoetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 62A

4-(2-xyanoetylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay 3-aminopropannitril cho hợp chất theo ví dụ 39B trong ví dụ 39C.

Ví dụ 62B

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-xyanoetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 62A cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (501 MHz, pyridin-d_5) δ 13,04 (s, 1H), 9,24 (d, 1H), 9,04 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,64 - 7,68 (m, 2H), 7,44 (ddd, 2H), 7,07 (ddd, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 3,83 (q, 2H), 3,07 (d, 4H), 2,98 (t, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (s, 2H), 2,11 - 2,17 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 63

Cis-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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 15H cho hợp chất theo ví dụ 3J và hợp chất theo ví dụ 39C cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (501 MHz, pyridin-d_5) δ 13,09 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,68 (dt, 2H), 7,46 (ddd, 2H), 7,12 (ddd, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,69 - 3,73 (m, 4H), 3,68 (s, 1H), 2,95 - 3,02 (m, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,40 - 2,46 (m, 4H), 2,21 (s, 2H), 2,08 - 2,15 (m, 5H), 1,76 - 1,84 (m, 2H), 1,55 - 1,63 (m, 6H), 1,29 (s, 6H).

Ví dụ 64

Trans-N-{[4-({4-[bis(xyclopropylmetyl)amino]xyclohexyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 64A

tert-butyl (trans)-4-(bis(xyclopropylmetyl)amino)xyclohexylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay xyclopropancarbaldehyt cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và tert-butyl (trans)-4-aminoxyclohexylcarbamat cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 64B

(trans)-N^1,N^1-bis(xyclopropylmetyl)xyclohexan-1,4-diamin dihydroclorua

Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 64A (1,4g) trong diclometan (10ml) được thêm hydro clorua (10ml, 4M trong dioxan) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ete và sản phẩm tinh khiết được lọc.

Ví dụ 64C

Trans-4-(4-(bis(xyclopropylmetyl)amino)xyclohexylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 64B cho hợp chất theo ví dụ 39B trong ví dụ 39C.

Ví dụ 64D

Trans-N-{[4-({4-[bis(xyclopropylmetyl)amino]xyclohexyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 64C cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 13,06 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 3,36 - 3,43 (m, 1H), 3,02 - 3,09 (m, 4H), 2,87 - 2,94 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,47 (d, 4H), 2,25 (t, 2H), 2,11 - 2,16 (m, 4H), 2,08 (d, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,84 (d, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,26 - 1,35 (m, 4H), 0,90 - 0,98 (m, 8H), 0,50 - 0,56 (m, 4H), 0,18 - 0,23 (m, 4H).

Ví dụ 65

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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 65A

4-((1-metylpiperidin-4-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay 4-aminometyl-1-metyl piperidin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 65B

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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 65A cho hợp chất theo ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, diclometan-d_2) δ 9,57 (bs, 1H), 8.78 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,21-2,17 (m, 6H), 2,16-2,02 (m, 3H), 1,97 (br.s, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 66

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(morpholin-3-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 66A

Tert-butyl 3-((2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay tert-butyl 3-(aminometyl)morpholin-4-carboxylat cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 66B

Tert-butyl 3-((4-(N-(2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-nitrophenylamino)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 66A cho hợp chất theo ví dụ 1F và hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E trong ví dụ 1F, chỉ khác là sản phẩm được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng 4% metanol trong diclometan.

Ví dụ 66C

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(morpholin-3-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 66B trong hỗn hợp 50% axit trifloaxetic và diclometan được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế trên cột HPLC đảo pha bằng cách sử dụng gradien 20-80% axetonitril trong nước chứa 10 mM amoni axetat. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,61 (s, 1H), 8,52 (bs, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (m, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 4H), 3,04 (m, 4H),2,91 (t, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,20-2,12 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 67

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 1G bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 1E và ví dụ 1F bằng hợp chất theo ví dụ 15H và ví dụ 6A tương ứng. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,58 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,49 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,03 (m, 6H), 2,85 (m, 5H), 2,29 (m, 4H), 2,18 (m, 6H), 1,20 (s, 6H).

Ví dụ 68

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylbut-2-ynyl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 68A

4-morpholinobut-2-yn-1-ol

Dung dịch chứa morpholin (4,36g) trong toluen (15ml) được thêm 4-clobut-2-yn-1-ol (2,09g) trong toluen (5ml). Dung dịch này được khuấy ở 85°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, chất rắn được lọc. Nước lọc được chưng cất chân không để thu được hợp chất tinh khiết nêu ở đề mục này.

Ví dụ 68B

4-(4-morpholinobut-2-ynyloxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 68A cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 68C

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylbut-2-ynyl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 68B cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,47-7,53 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,52-3,55 (m, 4H), 3,09 (s, 4H), 2,84 (br s, 2H), 2,23-2,40 (m, 6H), 2,12-2,18 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 69

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-etynyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 69A

6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)-5-((triisopropylsilyl)etynyl)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất theo ví dụ 36B (0,176g), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (0,176g), đồng (I) iodua (0,010g), N,N-dimetylaxetamit (2,5ml) và trietylamin (0,105ml) được kết hợp, thổi nitơ và khuấy trong 2 phút. (Triisopropylsilyl)axetylen (0,135ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được thổi nitơ lại, gia nhiệt 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 thu được sản phẩm.

Ví dụ 69B

5-etynyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất theo ví dụ 69A (0,205g) trong tetrahydrofuran (3ml) ở nhiệt độ môi trường được xử lý bằng tetrabutyl amoni florua (1M trong tetrahydrofuran, 0,906ml) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Tetrabutyl amoni florua bổ sung (1M trong tetrahydrofuran, 1,8ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 40°C

trong 45 phút. Tetrabutyl amoni florua dạng rắn (0,253g) được bổ sung vào và tiếp tục gia nhiệt trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô và sau đó sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng 0-2% metanol trong diclometan làm dung môi rửa giải để thu được sản phẩm.

Ví dụ 69

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-etynyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 69B cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,24 (d, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,38 (m, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,29 (m, 5H), 2,04 (m, 3H), 1,64 (dd, 2H), 1,34 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 70

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 70A

4-amino-3-xyanobenzensulfonamit

3-xyano-4-clobenzen-1-sulfonyl clorua (1,1g) được hòa tan trong dioxan (4ml). dung dịch này được làm lạnh tới 0°C và 7ml dung dịch amoniac (7N trong metanol) được bổ sung vào. Sau khi thêm hết, bể nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng, chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh rửa giải bằng gradien 30-100% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 70B

2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-(4-amino-3-xyanophenylsulfonyl)-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 hợp chất theo ví dụ 70A cho hợp chất theo ví dụ 1F và hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E trong ví dụ 1G.

Ví dụ 70C

2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-(4-amino-3-carbamoylphenylsulfonyl)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 70B (90mg) trong etanol (2ml) được thêm tetrahydrofuran (2ml), hydro peroxit (30%, 1ml) và dung dịch natri hydroxit 1M (0,48ml), sau đó thêm tiếp 2ml tetrahydrofuran. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 45°C trong 30 phút, làm nguội, và sau đó tôi bằng dung dịch HCl 5% và chiết hai lần bằng diclometan. Các phần chiết được kết hợp và cô để thu được sản phẩm.

Ví dụ 70D

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất theo ví dụ 70C (80mg) được kết hợp với trimetyl orthoformat (2,3ml) và axit trifloaxetic (0,03ml) và dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien 3-10% metanol/diclometan. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 12,61 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,24 (br s, 1H), 3,61 (m, 6H), 3,03 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 71

Trans-4-(4-{[8-(4-clophenyl)spiro[4,5]dex-7-en-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 71A

8-clospiro[4,5]dex-7-en-7-carbaldehyt

Dung dịch chứa N,N-dimetylformamit (2,81ml) trong diclometan (40ml) được thêm nhỏ giọt $POCl_3$ (2,78ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và spiro[4,5]decan-8-on (3,95g) trong diclometan (5ml) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Phản ứng được tôi bằng dung dịch natri axetat lạnh trong nước và hỗn hợp tạo ra được chiết bằng ete và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 71B

8-(4-clophenyl)spiro[4,5]dex-7-en-7-carbaldehyt

Huyền phù chứa hợp chất theo ví dụ 71A (3g) trong nước (50ml) được thêm axit 4-clophenylboronic (2,83g), tetrabutylamoni (4,87g), kali cacbonat (6,26g) và paladi(II) axetat (0,169 g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 45°C trong 5 giờ và chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được cô và phần cặn được nạp vào cột silicagel, và rửa giải bằng 5-20% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 71C

metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((8-(4-clophenyl)spiro[4,5]dex-7-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 71B (274mg) trong dicloetan (3,5ml) được thêm hợp chất theo ví dụ 15F (387mg) và natri triaxetoxybo hydrua (317mg). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Natri xyanobo hydrua (37,6mg) được bổ sung vào và hỗn hợp tạo ra khuấy qua đêm. Phản ứng được tôi bằng nước và pha loãng bằng diclometan. Hỗn hợp này được rửa kỹ bằng nước và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 71D

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((8-(4-clophenyl)spiro[4,5]dex-7-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 3J bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 71C thay cho hợp chất theo ví dụ 3I.

Ví dụ 71E

Trans-4-(4-{[8-(4-clophenyl)spiro[4,5]dex-7-en-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 71D và ví dụ 9C thay cho hợp chất theo ví dụ 3J và ví dụ 11B tương ứng. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,64 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,07 (d, 3H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,50 - 3,70 (m, 5H), 3,04 (s, 4H), 2,55 - 2,76 (m, 5H), 2,34 - 2,39 (m, 1H), 2,20 (d, 6H), 2,03 (s, 4H), 1,91 (s, 2H), 1,61 (q, 4H), 1,51 (t, 2H), 1,36 - 1,46 (m, 8H).

Ví dụ 72

Cis-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 15H và 29A thay cho hợp chất theo ví dụ 3J và ví dụ 11B tương ứng. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,35 - 6,42 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,26 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,07 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,81 (dd, 2H), 1,64 - 1,73 (m, 1H), 1,48 (dd, 2H), 1,23 - 1,41 (m, 4H), 1,18 (s, 6H).

Ví dụ 73

4-(4-{[8-(4-clophenyl)spiro[4,5]dex-7-en-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-clotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 71D và ví dụ 37D thay cho hợp chất theo ví dụ 3J và ví dụ 11B tương ứng. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,98 - 8,11 (m, 2H), 4,38 (d, 2H), 3,74 - 3,82 (m, 2H), 3,54 - 3,64 (m, 2H), 3,44 (s, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,58 - 2,89 (m, 2H), 2,13 - 2,35 (m, 4H), 2,04 (s, 2H), 1,78 - 1,93 (m, 4H), 1,57 - 1,65 (m, 4H), 1,52 (t, 2H), 1,36 - 1,47 (m, 4H).

Ví dụ 74

Trans-4-(4-{[8-(4-clophenyl)spiro[4,5]dex-7-en-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 71D và ví dụ 34B thay cho hợp chất theo ví dụ 3J và ví dụ 11B tương ứng. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,07 (d, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,22 (s,

3H), 3,06 (s, 5H), 2,71 (s, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,94 - 2,06 (m, 4H), 1,79 (d, 2H), 1,57 - 1,65 (m, 5H), 1,51 (t, 2H), 1,39 (t, 4H), 0,95 - 1,11 (m, 4H).

Ví dụ 75

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

Ví dụ 75A

Metyl 5,5-dimetyl-2-(triflometylsulfonyloxy)xyclohex-1-encarboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay 4,4-dimetyl-2-metoxycacbonylxyclohexanon cho 5,5-dimetyl-2-metoxycacbonyl-xyclohexanon trong ví dụ 3A.

Ví dụ 75B

Metyl 2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enecarboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 75A ví dụ, 3A trong ví dụ 3B.

Ví dụ 75C

(2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 75B cho hợp chất theo ví dụ 3B trong ví dụ 3C.

Ví dụ 75D

2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enecarbaldehyt

Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 75C (2,8g) trong diclometan (50ml) được thêm Dess-Martin Periodinan (5,68g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và pha loãng bằng ete và rửa bằng 5% NaOH và nước muối. lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô, Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh sử dụng 20% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 75E

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt bằng hợp chất theo ví dụ 75D và tert-butyl piperazin-1-carboxylat bằng hợp chất theo ví dụ 15F trong ví dụ 1A.

Ví dụ 75F

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 15H bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 15G bằng hợp chất theo ví dụ 75E.

Ví dụ 75G

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 75F và ví dụ 1F thay cho hợp chất theo ví dụ 3J và ví dụ 11B, tương ứng. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 3H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,05 - 7,13 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,22 - 3,31 (m, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,67 - 2,78 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,82 - 1,98 (m, 3H), 1,56 - 1,66 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,17 - 1,33 (m, 3H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 76

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 75F và ví dụ 36C thay cho hợp chất theo ví dụ 3J và ví dụ 11B tương ứng. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,62 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,12 (d, 4H), 2,21 (s, 2H), 2,00 - 2,11 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,64 (dd, 2H), 1,27 - 1,46 (m, 4H), 0,95 (s, 6 H)

Ví dụ 77

tert-butyl 3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-nitrophenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat

Ví dụ 77A

tert-butyl 3-((2-nitro-4-sulfamoylphenoxy)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 12A bằng cách thay (1,4-dioxan-2-yl)metanol bằng tert-butyl 3-(hydroxymetyl)-morpholin-4-carboxylat.

Ví dụ 77B

Tert-butyl 3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl} piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-nitrophenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 77A thay cho hợp chất theo ví dụ 11B. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,01 - 8,11 (m, 2H), 7,47 - 7,61 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,41 - 4,52 (m, 2H), 4,15 - 4,28 (m, 1H), 3,59 - 3,95 (m, 3H), 3,51 (d, 1H), 3,34 - 3,43 (m, 1H), 3,10 (s, 5H), 2,84 (s, 2H), 2,28 (s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,20 - 1,45 (m, 12H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 78

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

Hợp chất theo ví dụ 77B (100mg) trong diclometan (10ml) ở 0°C được xử lý bằng axit trifloaxetic (5ml) trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC đảo pha trên cột C18 bằng cách sử dụng gradien 35-60% axetonitril trong 0,1% axit trifloaxetic nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối trifloaxetat. Muối của axit trifloaxetic được hòa tan trong diclometan (10ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 50% trong nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,56 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,42 - 7,46 (m, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,01 - 7,09 (m, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,29 - 6,37 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,17 - 4,31 (m, 2H), 3,90 - 4,05 (m, 1H), 3,77 - 3,85 (m, 1H), 3,45 - 3,59 (m, 4H), 2,94 - 3,13 (m, 6H), 2,76 (s, 2H), 2,18 (d, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 79

4-(4-{[8-(4-clophenyl)spiro[4,5]dex-7-en-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 71D và ví dụ 1F thay cho hợp chất theo ví dụ 3J và ví dụ 11B tương ứng. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,77 - 7,84 (m, 1H), 7,45 - 7,56 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 - 7,13 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,22 - 3,31 (m, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,03 (s, 2H), 1,81 - 1,94 (m, 1H), 1,56 - 1,68 (m, 6H), 1,51 (t, 2H), 1,34 - 1,45 (m, 4H), 1,20 - 1,33 (m, 2H).

Ví dụ 80

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin cho 1-axetylpiperidin-4-amin trong ví dụ 53B. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (br s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,08 (br s, 4H), 2,95 (td, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,85-2,72 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 6H), 2,07-1,93 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 81

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 81A

1,1-dioxotetrahydro-2H-thiopyran-4-amin

N-benzyl-1,1-dioxotetrahydro-2H-thiopyran-4-amin (2,00g) được bổ sung vào etanol (40ml) trong bình gia áp. Paladi hydroxit trên cacbon (0,587g,) được bổ sung vào và dung dịch này được khuấy dưới áp suất hydro 30 psi ở nhiệt độ trong phòng

trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc qua màng nylon và dung môi được loại bỏ trong chân không.

Ví dụ 81B

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 81A cho 1-axetylpiperidin-4-amin trong ví dụ 53B. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,52-7,47 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,22-3,00 (m, 8H), 2,79 (br s, 2H), 2,31-2,11 (m, 10H), 1,96 (br s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 82

N-[(4-clo-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E và 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit thay cho hợp chất theo ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,60 (br s, 1H), 8,38 (br s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,39-7,35 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,31 (br s, 2H), 3,17 (br s, 8H), 2,18 (m, 2H), 1,98 (br s, 2H), 1,42 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 83

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

Ví dụ 83A

3-Nitro-4-[1-(2,2,2-triflo-etyl)-piperidin-4-ylamino]-benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay 1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-amin hydroclorua cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 6A.

Ví dụ 83B

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E và hợp chất theo ví dụ 82A cho hợp chất theo ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,66 (br s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,52 (dd, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,22 (q, 2H), 3,07 (br s, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,75 (br s, 2H), 2,29-2,12 (m, 8H), 1,97-1,86 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 84

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 84A

1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-ol

Piperidin-4-ol (7,8g) và dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (5,0g) được hòa tan trong titan (IV) isopropoxit (30ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Metanol (40ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới 0°C. Sau đó, $NaBH_4$ (3,8g) được bổ sung vào theo nhiều phần tong một giờ. Sau 2 giờ, dung dịch NaOH 1N trong nước được bổ sung vào, sau đó thêm etyl axetat. Sau khi lọc qua xelit, các lớp được tách ra, lớp nước được chiết bằng etyl axetat, và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan chứa 5-10% NH_3 7*N* trong metanol.

Ví dụ 84B

5-bromo-6-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yloxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 84A cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol và hợp chất theo ví dụ 36A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 24A.

Ví dụ 84C

5-xyano-6-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yloxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 84B cho hợp chất theo ví dụ 36B trong ví dụ 36C.

Ví dụ 84D

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 84C cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,50 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,30 (br s, 1H), 4,50 (d, 2H), 3,95 (dd, 2H), 3,30 (m, 5H), 3,02 (br s, 4H), 2,95 (br s, 2H), 2,24 (br s, 4H), 2,17 (br m, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,90 (br m, 4H), 1,60 (br m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 85

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-isopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 85A

5-isopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất theo ví dụ 36B (0,176g), 2,2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl (0,041g), và paladi(II) axetat (0,011g) được kết hợp trong bình dung tích 10ml được làm khô trong lò. Tetrahydrofuran (1ml) được bổ sung vào và hỗn hợp được thổi nitơ và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút. Dung dịch 2-propyl kẽm bromua (0,5M trong tetrahydrofuran) (1,5ml) được bổ sung vào và tiếp tục khuấy trong môi trường nitơ qua đêm. 2,2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl bổ sung (0,041g) và paladi(II) axetat (0,011g) được bổ sung vào. Hỗn hợp được thổi nitơ và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút. Dung dịch 2-propyl kẽm bromua (0,5M trong tetrahydrofuran) (1,5ml) được bổ sung vào và tiếp tục khuấy trong môi trường nitơ trong 2,5 ngày. 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 0 đến 3% metanol trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải. Chất thu được được sắc ký trên silicagel

lần hai bằng 10-40% etyl axetat trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải, nghiền với dietyl ete và làm khô trong chân không ở 45°C để thu được sản phẩm.

Ví dụ 85B

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-isopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 85A cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,70 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,05 (m, 5H), 2,77 (s, 2H), 2,21 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,34 (m, 4H), 1,12 (d, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 86

N-({3-clo-5-lo-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 86A

3-lo-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay 3,4-dilobenzensulfonamit cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit và (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin cho 4-metylpiperazin-1-amin dihydroclorua trong ví dụ 6A.

Ví dụ 86B

3-clo-5-lo-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 86A cho hợp chất theo ví dụ 52B trong ví dụ 52C.

Ví dụ 86C

N-({3-clo-5-lo-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 86B cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500 MHz,

dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,72 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,09 (m, 1H), 3,81 (dd, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,53 (d, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,16 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 87

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

Ví dụ 87A

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-clobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay 5-hydroxyindol cho hợp chất theo ví dụ 3G trong ví dụ 3H.

Ví dụ 87B

Metyl 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 này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 87A cho hợp chất theo ví dụ 3H trong ví dụ 3I.

Ví dụ 87C

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 này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 87B cho hợp chất theo ví dụ 3I trong ví dụ 3J.

Ví dụ 87D

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 87C cho hợp chất theo ví dụ 1E trong ví dụ 1G, chỉ khác là ở đây sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế sử dụng cột C18 250 × 50 mm và rửa giải bằng 20-100% CH_3CN với 0,1% axit trifloaxetic trong nước, để thu được sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,40 (br s, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,50 (v br s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,36 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,30 (br s, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,70 (br s, 1H),

3,30 (m, 6H), 3,20, 2,95, 2,80 (tất cả các đỉnh br s, tổng cộng 6H), 1,86 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

Ví dụ 88

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 87C cho hợp chất theo ví dụ 1E và hợp chất theo ví dụ 2A cho hợp chất theo ví dụ 1F trong ví dụ 1G, chỉ khác là ở đây sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế sử dụng cột C18 250 × 50 mm và rửa giải bằng 20-100% CH_3CN với 0,1% axit trifloaxetic trong nước, để thu được sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat. ^1H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,40 (br s, 1H), 11,19 (s, 1H), 9,60 (v br s, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,38 (m, 5H), 7,12 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,38 (br s, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,80 (br s, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,30-2,80 (đỉnh bao, 10H), 3,20 (m, 4H), 1,96 (m, 2H).

Ví dụ 89

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

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 87C cho hợp chất theo ví dụ 1E và hợp chất theo ví dụ 3M cho hợp chất theo ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^1H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,02 (m, 8H), 2,79 (m, 3H), 2,72 (s, 2H), 2,20-2,02 (m, 8H), 1,85 (m, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 90

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 87C cho hợp chất theo ví dụ 1E và hợp chất theo ví dụ 4A cho hợp chất theo ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^1H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,51 (d, 1H),

8,13 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 4H), 7,06 - 7,00 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,35 (t, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,05 - 2,95 (m, 6H), 2,71 (s, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 91

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 6A cho hợp chất theo ví dụ 11B và hợp chất theo ví dụ 87C cho hợp chất theo ví dụ 3J trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 92

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 87C và ví dụ 12A thay cho hợp chất theo ví dụ 3J và ví dụ 11B tương ứng. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,16 (s, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,20 - 4,28 (m, 2H), 3,85 - 3,91 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,74 - 3,78 (m, 1H), 3,59 - 3,69 (m, 2H), 3,40 - 3,51 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,23 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 93

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 87C cho hợp chất theo ví dụ 3J và hợp chất theo ví dụ 16A cho hợp chất theo ví dụ

11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,03 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 94

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 87C cho hợp chất theo ví dụ 3J và hợp chất theo ví dụ 17A cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,33 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,25 (m, 6H), 3,00 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,18 (s, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,45 (t, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 95

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-lo-1-(lometyl)etyl]piperidin-4-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 95A

1-(1,3-dilopropan-2-yl)piperidin-4-amin

Tert-butyl piperidin-4-ylcarbamat (0,212g), 1,3-dilopropan-2-on (0,149g) và natri triaxetoxybo hydrua (0,337g) được khuấy cùng nhau trong dicloetan ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (10ml) và được chiết vào diclometan (2 x 20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Phần cặn được xử lý bằng hydro clorua (4,0M trong dioxan, 1,323ml) trong 1 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối HCl sau khi cô.

Ví dụ 95B

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-lo-1-(lometyl)etyl]piperidin-4-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất theo ví dụ 95A (0,057g) và ví dụ 53A (0,162g) được tạo huyền phù trong dioxan (3ml) và gia nhiệt tới 105°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô, nạp vào silicagel (GraceResolv 12g) và rửa giải bằng gradien 0,5% đến 4% metanol/diclometan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô và nạp vào C18 (cột SF25-75g analogix) và rửa giải bằng cách sử dụng gradien 30% đến 60% axetonitril/nước. Sản phẩm được phân bố giữa diclometan (20ml) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,10 (s, 1H), 8,88 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 - 8,09 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 6,91 (d, 3H), 6,53 (d, 2H), 5,98 (d, 1H), 4,64 (dd, 4H), 3,68 - 3,50 (m, 1H), 3,01 (d, 6H), 2,72 (d, 4H), 2,19 (s, 11H), 1,69 (s, 2H), 1,41 (s, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 96

N-({5-clo-6-[(4-clotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 96A

5-clo-6-((4-clotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 40A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit và hợp chất theo ví dụ 37C cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 96B

N-({5-clo-6-[(4-clotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 96A cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,50 (d, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,12 (v br s, 4H), 2,93 (v br s, 2H), 2,38 (v br s, 4H), 2,17 (br m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 97

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2,2-diloetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 97A

Tert-butyl 4-(2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat cho 4-metylpiperazin-1-amin dihydroclorua trong ví dụ 6A.

Ví dụ 97B

3-nitro-4-(piperidin-4-ylamino)benzensulfonamit

Tert-butyl 4-(2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)piperidin-1-carboxylat được hòa tan trong diclometan (3ml) và xử lý bằng dung dịch HCl 1N trong ete (4ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm, sau đó cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 97C

4-(1-(2,2-diloetyl)piperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

3-nitro-4-(piperidin-4-ylamino)benzensulfonamit hydroclorua (0,100g), 1,1-dilo-2-iodoetan (0,063ml) và diisopropylamin (0,156ml) được khuấy cùng nhau trong N,N-dimetylformamit (3ml) và gia nhiệt tới 85°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan (50ml) và rửa bằng nước (50ml), nước muối (50ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô, Phần cặn được nạp vào silicagel (GraceResolve 12g) và rửa giải bằng cách sử dụng gradien 0,5% metanol/diclometan đến 3% metanol/diclometan trong 30 phút để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 97D

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2,2-diloetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 97B cho hợp chất theo ví dụ 1F và hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 11,54 - 11,27 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,50 (dd, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,15 (dt, 2H), 3,64 (s, 1H),

3,07 (s, 4H), 2,79 (ddd, 6H), 2,41 (t, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,92 (d, 4H), 1,61 (d, 2H), 1,38 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 98

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 53B bằng cách thay 1-axetylpiperidin-4-amin bằng 4-amino-1-xyclopropylpiperidin. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,23 (m, 7H), 1,93 (m, 5H), 1,77 (m, 1H), 1,55 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,43 (m, 4H).

Ví dụ 99

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 53B bằng cách thay 1-axetylpiperidin-4-amin bằng 1-(4-morpholino)xyclohexan-metylamin. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,70 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,56 (m, 6H), 3,44 (m, 2H), 3,07 (m, 5H), 2,57 (m, 5H), 2,24 (m, 6H), 1,95 (s, 3H), 1,45 (m, 6H), 1,23 (m, 3H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 100

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 100A

Trans-tert-butyl-4-(dixyclopropylamino)xyclohexylcarbamat

Huyền phù chứa trans-tert-butyl-4-aminoxyclohexylcarbamat (1g), rây phân tử 3A (1g), axit axetic (2,67ml), (1-etoxyxyclopropoxy)trimetylsilan (3,74ml) và natri xyanobo hydrua (0,880g) trong metanol khan (10ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu

trong 3 giờ. Chất không tan được lọc, dung dịch tạo ra được bazơ hóa bằng dung dịch NaOH trong nước (6M) tới độ pH=14, và được chiết bằng ete. Các phần chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô, Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (silicagel 80g, 30 - 100% axeton/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 100B

(trans)-N^1,N^1-dixyclopropylxyclohexan-1,4-diamin bis(2,2,2-trifloaxetat)

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 100A cho hợp chất theo ví dụ 39A trong ví dụ 39B.

Ví dụ 100C

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Huyền phù chứa ví dụ 53A (0,14g), ví dụ 100B (0,112g) và N,N-diisopropyletylamin (0,310ml) trong dioxan (10ml) được khuấy trong 3 ngày ở 100°C. Sản phẩm được cô và tinh chế by RP HPLC(C8, 30% - 100% CH_3CN/nước/0,1% axit trifloaxetic). ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 13,07 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,41 - 8,45 (m, 2H), 8,37 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,48 - 6,51 (m, 1H), 3,43 (ddd, 1H), 3,03 - 3,09 (m, 4H), 2,72 - 2,79 (m, 3H), 2,22 - 2,28 (m, 2H), 2,11 - 2,16 (m, 4H), 2,10 (s, 2H), 2,00 - 2,05 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,62 - 1,71 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,19 - 1,29 (m, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,48 (d, 8H).

Ví dụ 101

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

Ví dụ 101A

Etyl 2-hydroxy-6,6-dimetylxyclohex-1-enecarboxylat

Bình đáy tròn dung tích 500ml được làm khô bằng ngọn lửa được thêm đồng (I) iodua (18g) trong ete (200ml) để tạo ra huyền phù. Sau khi làm lạnh đến -5°C, metyllithi (120ml, 1,6M trong ete) được thêm nhỏ giọt vào. Sau khi khuấy ở -5°C trong 1 giờ, 3-metylxyclohex-2-enon (5,15ml) trong 15ml ete được thêm nhỏ giọt vào,

và hỗn hợp được khuấy ở -5°C trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh tới –78°C, hexametylphosphoramit (60ml) được thêm nhỏ giọt vào. Etyl cacbonoxyanua (23,74ml) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở -78°C trong 20 phút, hỗn hợp được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước lạnh, và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng ete (3x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (3x 20ml), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và làm khô trong chân không. Sản phẩm thô được bổ sung vào cột silicagel và tinh chế bằng cách rửa giải bằng 0-10% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 101B

Etyl 6,6-dimetyl-2-(triflometylsulfonyloxy)xyclohex-1-enecarboxylat

Bình đáy tròn dung tích 500ml được thêm natri hydrua đã rửa bằng hexan (0,5g) trong diclometan (100ml) để tạo ra huyền phù. Sau khi làm lạnh tới -5°C, hợp chất theo ví dụ 101A (2,0g) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở -5°C trong 30 phút, hỗn hợp được làm lạnh tới -78°C. Triflometansulfonic anhydrit (2,2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. nước được thêm từ từ vào hỗn hợp, lớp nước được chiết bằng diclometan (2x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô,

Ví dụ 101C

Etyl 2-(4-clophenyl)-6,6-dimetylxyclohex-1-enecarboxylat

ống vi sóng dung tích 25ml được thêm hợp chất theo ví dụ 101B (2,9g), axit 4-clophenylboronic (2,2g), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,05g) trong 1,2-dimetoxyetan/metanol(theo tỷ lệ 2:1, 10ml) để tạo ra dung dịch. Xesi florua (4g) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 150°C trong thiết bị phản ứng vi sóng Biotage Initiator (100W) trong 30 phút. Sau khi loại bỏ dung môi, nước được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$. Sau khi lọc, sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký đảo pha rửa giải bằng 50-100% axetonitril/nước bằng 0,1% axit trifloaxetic.

Ví dụ 101D

(2-(4-clophenyl)-6,6-dimetylxyclohex-1-enyl)metanol

Bình đáy tròn dung tích 100ml được thêm lithi nhôm hydrua (1g) trong ete (20ml) để tạo ra huyền phù. Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 101C (1g) hòa tan

trong ete (5ml) được thêm từ từ vào bằng bơm tiêm. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi làm lạnh tới 0°C, phản ứng được tôi bằng nước. Ete (2x 10ml) được sử dụng để chiết sản phẩm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silic oxit bằng cách rửa giải bằng 0-15% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 101E

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-6,6-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Dung dịch ở 0°C chứa hợp chất theo ví dụ 101D (0,43g) trong diclometan (5ml) được thêm trietylamin (1ml). Sau đó, metansulfonyl clorua (0,134ml) được thêm từ từ vào. Sau 5 phút, hợp chất theo ví dụ 15F (0,61g) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel bằng 0 đến 25% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 101F

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-6,6-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Lithi hydroxit hydrat (15mg) và hợp chất theo ví dụ 101E (45mg) trong dioxan/nước (theo tỷ lệ 2:1) (2ml) được cho vào lọ vi sóng dung tích 5ml để tạo ra huyền phù. Hỗn hợp này được gia nhiệt tới 130°C trong thiết bị phản ứng vi sóng Biotage Initiator trong 20 phút. Sau khi làm nguội và trung hòa bằng HCl, sản phẩm thô được cho vào cột HPLC điều chế và rửa giải bằng 20-80% axetonitril/nước chứa 0,1% axit trifloaxetic.

Ví dụ 101G

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 101F cho hợp chất theo ví dụ 3J và hợp chất theo ví dụ 1F cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,27 (m,

4H), 2,97 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,14 (m, 6H), 1,70 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,26 (m, 3H), 1,16 (m, 6H)

Ví dụ 102

N-({5-bromo-6-[(4-etylmorpholin-3-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 102A

(4-etylmorpholin-3-yl)metanol

Morpholin-3-ylmetanol (500mg) và iodoetan (666mg) trong N,N-dimetylformamit được xử lý bằng K_2CO_3 (1,1g) 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, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 102B

5-bromo-6-((4-etylmorpholin-3-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 12A bằng cách thay 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit và (1,4-dioxan-2-yl)metanol bằng 5-bromo-6-lopyridin-3-sulfonamit và hợp chất theo ví dụ 102A tương ứng.

Ví dụ 102C

N-({5-bromo-6-[(4-etylmorpholin-3-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 102B thay cho hợp chất theo ví dụ 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,62 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 - 7,50 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,58 (dd, 1H), 4,39 - 4,50 (m, 1H), 3,78 - 3,90 (m, 1H), 3,67 - 3,77 (m, 1H), 3,50 - 3,65 (m, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,59 - 3,00 (m, 4H), 2,20 - 2,39 (m, 2H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,99 - 1,11 (m, 3H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 103

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 103A

4-((4-etylmorpholin-3-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 12A bằng cách thay (1,4-dioxan-2-yl)metanol bằng hợp chất theo ví dụ 102A.

Ví dụ 103B

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 103A thay cho hợp chất theo ví dụ 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,66 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,99 - 8,06 (m, 2H), 7,47 - 7,57 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,49 - 3,63 (m, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,92 (s, 1H), 2,81 (s, 4H), 2,54 (s, 1H), 2,25 (s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,00 (t, 3H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 104

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(4-tetrahydro-2H-pyran-4-ylmorpholin-3-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất theo ví dụ 78 (20mg) và dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (10mg) trong dicloetan (2ml) được xử lý bằng $NaCNBH_3$ (9,74mg) qua đêm. Dihydro-2H-pyran-4(3H)-on bổ sung (20mg) và titan (IV) isoproxit (0,05ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC đảo pha trên cột C18 bằng cách sử dụng gradien 35-60% axetonitril trong 0,1% axit trifloaxetic nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối trifloaxetat. Muối của axit trifloaxetic được hòa tan trong diclometan (6ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 50% trong nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,44 - 7,58 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,85 (d, 2H), 3,71 (d, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,20 - 3,29 (m, 2H), 3,08 (s, 5H), 2,54

- 2,96 (m, 5H), 2,06 - 2,42 (m, 5H), 1,96 (s, 2H), 1,77 (d, 1H), 1,53 - 1,66 (m, 1H), 1,29 - 1,51 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 105

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

Ví dụ 105A

(S)-tert-butyl 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-3-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay (S)-tert-butyl piperidin-3-ylcarbamat cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và dihydro-2H-pyran-4(3H)-on cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 105B

(S)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 105A cho hợp chất theo ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 105C

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 105B cho 1-axetylpiperidin-4-amin trong ví dụ 53B. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,68 (br s, 1H), 8,54 (br s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,65 (m, 5H), 1,50 (m, 3H), 1,38 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 106

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 106 A

5-bromo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin cho hợp chất theo ví dụ 3L trong ví dụ 61A.

Ví dụ 106B

5-xyano-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 106A cho hợp chất theo ví dụ 36B trong ví dụ 36C.

Ví dụ 106C

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 106B cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,81 (dd, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,04 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ví dụ 107

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 107A

3-nitro-4-(4-aminothiomorpholin-1,1-dioxit)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay 4-aminothiomorpholin-1,1-dioxit cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 107B

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 107A cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,64 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,19 (d, 1H),

3,48 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,73 (d, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 108

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

Ví dụ 108A

4-((4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay 4-(aminometyl)tetrahydro-2H-pyran-4-amin cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 108B

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 108A cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,55 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,09 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,59-3,71 (m, 6H), 3,01 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,15-2,19 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,71-1,74 (m, 2H), 1,59-1,61 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 109

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 109A

Trans-5-bromo-6-(4-morpholinoxyclohexyloxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 9B cho hợp chất theo ví dụ 3L trong ví dụ 61A.

Ví dụ 109B

Trans-5-xyano-6-(4-morpholinoxyclohexylamino)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 109A cho hợp chất theo ví dụ 36B trong ví dụ 36C.

Ví dụ 109C

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 109B cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,59 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 2,73 (m, 4H), 2,16 (m, 6H), 1,90 (m, 6H), 1,40 (m, 6H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 110

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 52B cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,71 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 111

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-morpholin-4-ylxyclopentyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 111A

Benzyl (1S,3R)-3-(tert-butoxycacbonylamino)xyclopentylcarbamat

Axit (1S,3R)-3-(tert-butoxycacbonylamino)xyclopentancarboxylic (1,03g), diphenylphosphoryl azit (DPPA, 1,00ml), trietylamin (0,929ml), và rượu benzylic (0,931ml) được kết hợp trong toluen (10ml) và khuấy ở 100°C trong 24 giờ. Dung dịch

này được làm nguội và sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng 10% etyl axetat/ hexan để thu được sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 111B

Benzyl (1S,3R)-3-aminoxyclopentylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 111A cho hợp chất theo ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 111C

Benzyl (1S,3R)-3-morpholinoxyclopentylcarbamat

Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 111B (400mg), 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (0,246ml), và trietylamin (0,595ml) trong N,N-dimetylformamit (6ml) được khuấy ở 70°C trong 24 giờ. Dung dịch này được làm nguội và rót vào etyl axetat (200ml). Sau đó, dung dịch này được được chiết ba lần bằng nước, rửa bằng nước muối, cô, và sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng 10% metanol/etyl axetat để thu được sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 111D

(1S,3R)-3-morpholinoxyclopentanamin

Hợp chất theo ví dụ 111C (300mg) và etanol (20ml) được bổ sung vào 20% $Pd(OH)_2$-C ướt (60,0mg) trong bình gia áp dung tích 50ml và khuấy trong 8 giờ ở áp suất 30 psi. Hỗn hợp được lọc qua màng nylon và cô để thu được sản phẩm.

Ví dụ 111E

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-morpholin-4-ylxyclopentyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E và hợp chất theo ví dụ 111D cho hợp chất theo ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,92 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,60 (br s, 4H), 3,06 (br s, 4H), 2,73 (br s, 3H), 2,48 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 2,18 (m, 6H), 2,07 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 112

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-morpholin-4-ylxyclopentyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 112A

Tert-butyl (1R,3S)-3-aminoxyclopentylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 111A cho hợp chất theo ví dụ 111C trong ví dụ 111D.

Ví dụ 112B

Tert-butyl (1R,3S)-3-morpholinoxyclopentylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 112A cho hợp chất theo ví dụ 111B trong ví dụ 111C.

Ví dụ 112C

(1R,3S)-3-morpholinoxyclopentanamin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 112B cho hợp chất theo ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 112D

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-morpholin-4-ylxyclopentyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E và hợp chất theo ví dụ 112C cho hợp chất theo ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (dimetylsulfoxit -d_6) δ 11,35 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,02 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,61 (br s, 4H), 3,06 (br s, 4H), 2,73 (br s, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 2,18 (m, 6H), 2,06 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 113

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(morpholin-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 113A

Tert-butyl 2-((2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay tert-butyl 2-(aminometyl)morpholin-4-carboxylat cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 113B

Tert-butyl 2-((4-(N-(2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-nitrophenylamino)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 113A cho hợp chất theo ví dụ 1F và hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E trong ví dụ 1G, chỉ khác là sản phẩm được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng 4% metanol trong diclometan.

Ví dụ 113C

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(morpholin-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 113B cho hợp chất theo ví dụ 66B trong ví dụ 66C. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,60 (s, 1H), 8,55 (br, s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,04(d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,70 (t, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,16 (d, 1H), 3,05 (m, 4H), 2,98 (td, 1H), 2,86 (t, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,20-2,12 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 114

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 114A

3-nitro-4-((tetrahydrofuran-3-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay 3-aminometyl-tetrahydrofuran cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 114B

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 114A cho hợp chất theo ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 11,42 (bs, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,53-7,48 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,82-3,79 (m, 1H),3,71 (t, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,25-2,00 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 115

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[cis-3-lotetrahydro-2H-pyran-4-yl]piperidin-4-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 115A

Cis-tert-butyl 1-(3-lotetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng raxemat của chất đồng phân không đối quang cis bằng cách thay tert-butyl piperidin-4-ylcarbamat cho piperidin-4-ol và 3-iodihydro-2H-pyran-4(3H)-on (được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong US2005/0101628A1) cho dihydro-2H-pyran-4(3H)-on) trong ví dụ 84A.

Ví dụ 115B

Cis-1-(3-lotetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-amin

Hợp chất theo ví dụ 115A (0,29g) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (9ml), sau đó dung dịch HCl 4*N* trong dioxan (4ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (30ml), sau đó dung dịch NaOH 4N trong nước (5ml) được bổ sung vào. Sau khi lắc và tách lớp, lớp nước được trung hòa bằng NaCl dạng rắn và được chiết tiếp bằng CH_2Cl_2 (10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, Sau khi lọc và cô, amin được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 115C

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[cis-3-lotetrahydro-2H-pyran-4-yl]piperidin-4-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 115B cho 1-axetylpiperidin-4-amin trong ví dụ 53B. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,64 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,43 (br d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,70 (v br m, 1H), 3,50, 3,40, 3,30 (all m, tổng cộng 5H), 3,05, 3,00 (both v br m, tổng cộng 5H), 2,74 (s, 2H), 2,55 (v br m, 1H), 2,18 (br m, 6H), 1,95 (m, 4H), 1,88 (ddd, 1H), 1,63 (v br m, 3H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 116

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-ylazetidin-3-yl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 116A

1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)azetidin-3-amin

Tert-butyl azetidin-3-ylcarbamat (0,46g), dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (0,29g) và natri triaxetoxybo hydrua (0,85g) được khuấy cùng nhau trong diclometan (5ml) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào diclometan (50ml) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (25ml). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (25ml), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô. Sắc ký bằng silicagel (GraceResolv 12g), rửa giải bằng gradien 0,75% đến 7,5% metanol/diclometan trong 20 phút để thu được hợp chất trung gian được bảo vệ bằng nhóm Boc. Xử lý bằng HCl (4,0M trong dioxan, 2ml) và metanol (1ml) trong 1 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi cô dưới dạng muối di-HCl.

Ví dụ 116B

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-ylazetidin-3-yl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Huyền phù chứa 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-(4-clo-3-nitrophenylsulfonyl)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-

enyl)metyl)piperazin1-yl)benzamit (0,180g), 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)azetidin-3-amin (0,078g), và trietylamin (0,159ml) trong dioxan (2ml) được loại khí bằng nitơ trong 30 giây, sau đó bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 110°C. Sau khi khuấy trong 16 giờ, trietylamin bổ sung (tổng cộng 10 đương lượng) và dimetylsulfoxit (1ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ nữa ở 110°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng nước (50ml) và được chiết bằng diclometan (2 x 150ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô. Sắc ký trên silicagel (GraceResolv 12g), rửa giải bằng gradien 0,75% đến 7,5% metanol/diclometan (tốc độ dòng = 36ml/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,59 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,47 (dd, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,90 – 6,78 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,47 – 4,23 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,73 (s, 2H), 2,18 (s, 8H), 1,95 (s, 2H), 1,68 (s, 2H), 1,38 (s, 2H), 1,24 (s, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 117

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

Ví dụ 117A

1-(tetrahydrofuran-3-yl)azetidin-3-amin

Tert-butyl azetidin-3-ylcarbamat (0,550g), dihydrofuran-3(2H)-on (0,412g) và natri triaxetoxybo hydrua (1,015g) được khuấy cùng nhau trong diclometan (5ml). Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (25ml) và chiết bằng diclometan (50ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (25ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký trên silicagel (GraceResolv 12g), rửa giải bằng gradien 0,5% đến 7,5% metanol/diclometan trong 30 phút để thu được tert-butyl 1-(tetrahydrofuran-3-yl)azetidin-3-ylcarbamat. Chất tạo ra được xử lý bằng HCl/dioxan trong 1 giờ, và sau đó cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 117B

3-nitro-4-(1-(tetrahydrofuran-3-yl)azetidin-3-ylamino)benzensulfonamit

Hỗn hợp gồm 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (0,084g), 1-(tetrahydrofuran-3-yl)azetidin-3-amin (0,090g) và trietylamin (0,266ml) trong tetrahydrofuran (3ml) được

gia nhiệt tới 60°C. Sau khi khuấy trong 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội, tetrahydrofuran được loại bỏ và phần cặn được phân bố giữa diclometan (200ml) và nước (20ml). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (25ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 117C

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 117B cho hợp chất theo ví dụ 1F và hợp chất theo ví dụ 3J cho hợp chất theo ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,39 - 9.79 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,15 (dd, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,54 (dd, 2H), 5,99 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,01 - 3,73 (m, 4H), 3,66 (d, 2H), 3,08 (s, 6H), 2,76 (s, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,03 - 1,83 (m, 3H), 1,64 (s, 2H), 1,42 (d, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 118

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

Ví dụ 118A

(R)-tert-butyl (1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-yl)metylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay (S)-tert-butyl pyrolidin-3-ylmetylcarbamat cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và dihydro-2H-pyran-4(3H)-on cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 118B

(R)-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-yl)metanamin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 118A cho hợp chất theo ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 118C

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 118B cho 1-axetylpiperidin-4-amin trong ví dụ 53B. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,57 (s, 1H), 8,59 (br s, 1H), 8,45 (br s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 6,90 (br s, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,02 (m, 5H), 2,73 (m, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,23 (m, 1H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 119

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-clotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 75F và ví dụ 37D thay cho hợp chất theo ví dụ 3J và ví dụ 11B tương ứng. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,41 - 7,59 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,37 - 6,43 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,73 - 3,82 (m, 2H), 3,54 - 3,63 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,16 - 2,39 (m, 5H), 1,94 (s, 2H), 1,79 - 1,93 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 120

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-((trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit

Ví dụ 120A

Trans-4-(aminometyl)xyclohexanol

Tert-butyl ((1r,4r)-4-hydroxyxyclohexyl)metylcarbamat (1g) trong diclometan (10ml) được xử lý bằng axit trifloaxetic (5ml) ở 0°C trong 10 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô và làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối của axit trifloaxetic.

Ví dụ 120B

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-((trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit

Hỗn hợp gồm hợp chất theo ví dụ 53A (211mg), ví dụ 120A (104mg) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,3ml) trong dimetylsulfoxit (2ml) được gia nhiệt ở 150°C trong thiết bị tổng hợp vi sóng Biotage Initiator trong 1,5 giờ và cô, Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC đảo pha trên cột C18 bằng cách sử dụng gradien 40-60% axetonitril trong 0,1% axit trifloaxetic nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối trifloaxetat. Muối của axit trifloaxetic được hòa tan trong diclometan (30ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 50% trong nước, 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, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,53 - 8,58 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,76 - 7,83 (m, 1H), 7,47 - 7,56 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,07 - 7,11 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,82 - 4,99 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 3,26 - 3,31 (m, 2H), 3,23 (t, 1H), 3,07 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,10 - 2,28 (m, 6H), 2,05 (dd, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,84 (t, 2H), 1,52 - 1,76 (m, 2H), 1,41 - 1,51 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,95 - 1,25 (m, 4H), 0,92 (s, 6H)

Ví dụ 121

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-((cis-4-metoxyxyclohexyl)metoxy)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit

Ví dụ 121A

(4-metoxyxyclohexyl)metanol

Dung dịch chứa axit 4-metoxyxyclohexancarboxylic (7g) trong tetrahydrofuran (20ml) được xử lý bằng 1M phức chất boran-tetrahydrofuran complex (100ml) (trong tetrahydrofuran) qua đêm. Hỗn hợp này được cô và phần cặn được hòa tan trong metanol (100ml) và dung dịch HCl đặc (10ml). Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 1 giờ và cô, phần cặn được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 121B

4-((4-metoxyxyclohexyl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 12A bằng cách thay (1,4-dioxan-2-yl)metanol bằng hợp chất theo ví dụ 121A.

Ví dụ 121C

4-((cis-4-metoxyxyclohexyl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Tách hỗn hợp cis và trans của hợp chất theo ví dụ 121B trên cột HPLC đảo pha (gradien: 40-55% axetonitril trong 0,1% TFA trong nước trong 25 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 121D

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-((cis-4-metoxyxyclohexyl)metoxy)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 121C thay cho hợp chất theo ví dụ 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96 - 8,07 (m, 2H), 7,48 - 7,56 (m, 3H), 7,31 - 7,42 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,09 (s, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,09 - 2,34 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,78 - 1,86 (m, 3H), 1,54 (dd, 2H), 1,28 - 1,46 (m, 6H), 0,92 (s, 6H)

Ví dụ 122

Cis-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(xyclopropylamino)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 122A

Cis-tert-butyl-4-(xyclopropylamino)xyclohexylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay tert-butyl 4-oxoxyclohexylcarbamat cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và xyclopropylamin cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 122B

cis-N^1-xyclopropylxyclohexan-1,4-diamin bis(2,2,2-trifloaxetat)

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 122A cho hợp chất theo ví dụ 39A trong ví dụ 39B.

Ví dụ 122C

Cis-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(xyclopropylamino)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 122B cho hợp chất theo ví dụ 100B trong ví dụ 100C. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 13,06 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,67 (t, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 3,56 - 3,63 (m, 1H), 3,02 - 3,08 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,26 (t, 2H), 2,10 - 2,16 (m, 4H), 2,06 (ddd, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,74 - 1,82 (m, 2H), 1,61 - 1,71 (m, 5H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,39 - 0,44 (m, 4H).

Ví dụ 123

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclohexyl]amino}-phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 123A

Trans-tert-butyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclohexylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay trans-tert-butyl-4-aminoxyclohexylcarbamat cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và dihydro-2H-pyran-4(3H)-on cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 123B

trans-N1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)xyclohexan-1,4-diamin bis(2,2,2-trifloaxetat)

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 123A cho hợp chất theo ví dụ 39A trong ví dụ 39B.

Ví dụ 123C

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclohexyl]-amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 123B cho hợp chất theo ví dụ 100B trong ví dụ 100C. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 13,01 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,67 - 7,69 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 4,01 (d, 2H), 3,44 - 3,49 (m, 1H), 3,37 - 3,43 (m, 2H), 3,01 - 3,09 (m, 5H), 2,85 (t, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,13 - 2,18 (m, 4H), 2,05 (t, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,93 (d, 2H), 1,52 - 1,60 (m, 2H), 1,44 - 1,50 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,25 - 1,34 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 124

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 124A

Trans-4-morpholinoxyclohexanol

Trans-4-aminoxyclohexanol (0,5g), 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (1,07g) và trietylamin (2,42ml) được hòa tan trong axetonitril khan (20ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 7%-10% metanol trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 124B

Trans-5-bromo-6-(4-morpholinoxyclohexyloxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 124A cho (tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metanol và ví dụ 36A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 24A.

Ví dụ 124C

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 124B cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,56 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 125

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 125A

4-(((trans)-4-metoxyxyclohexyl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Tách hỗn hợp cis và trans của ví dụ 121B trên cột HPLC đảo pha để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 125B

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 125A thay cho hợp chất theo ví dụ 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96 - 8,09 (m, 2H), 7,51 (dd, 3H), 7,32 - 7,39 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,00 - 3,15 (m, 5H), 2,83 (s, 2H), 2,09 - 2,36 (m, 6H), 2,03 (d, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,77 - 1,86 (m, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,39 (t, 2H), 1,02 - 1,17 (m, 4H), 0,92 (s, 6H)

Ví dụ 126

Tert-butyl 4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]amino}-sulfonyl)-2-nitrophenoxy]metyl}-4-clopiperidin-1-carboxylat

Ví dụ 126A

Tert-butyl 4-clo-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat

1-Tert-butyl 4-etyl 4-clopiperidin-1,4-dicarboxylat (1,0g) trong tetrahydrofuran (5ml) được xử lý bằng dung dịch $LiAlH_4$ 1,0N trong THF (2,54ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước (0,6ml) được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thêm dung dịch NaOH 2N trong nước (0,2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ nữa. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc qua lớp Xelit và rửa bằng etyl axetat. Nước lọc rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô để thu được sản phẩm.

Ví dụ 126B

Tert-butyl 4-clo-4-((2-nitro-4-sulfamoylphenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 126A cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 126C

Tert-butyl 4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl} piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-nitrophenoxy]metyl}-4-clopiperidin-1-carboxylatyl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 126B cho hợp chất theo ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,02-8,06 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,83-3,85 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,33 (s, 2H), 2,27-2,32 (m, 4H), 2,13-2,16 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,83-1,92 (m, 2H), 1,67-1,75 (m, 2H), 1,38-1,41 (m, 11H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 127

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-clopiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 126C cho hợp chất theo ví dụ 1A trong ví dụ 1B. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,50 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,10-3,13 (m, 2H), 2,91-3,00 (m, 6H), 2,73 (s, 2H), 1,96-2,02 (m, 4H), 1,77-1,89 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 128

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[4-(4-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperazin-1-yl)xyclohexyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 128A

Tert-butyl 4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay tert-butyl piperazin-1-carboxylat cho morpholin và dihydro-2H-pyran-4(3H)-on cho tert-butyl 4-oxoxyclohexylcarbamat trong ví dụ 39A.

Ví dụ 128B

1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin dihydroclorua

Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 128A (3,92g) trong ete được thêm HCl (25ml, 2M trong ete) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm dạng rắn được lọc, làm khô và sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 128C

Trans-tert-butyl-4-(4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl)xyclohexylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 128B cho morpholin trong ví dụ 39A.

Ví dụ 128D

Trans-4-(4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl)xyclohexanamin tris(2,2,2-trifloaxetat)

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 128C cho hợp chất theo ví dụ 39A trong ví dụ 39B.

Ví dụ 128E

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[4-(4-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperazin-1-yl)xyclohexyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất theo ví dụ 128D cho hợp chất theo ví dụ 100B trong ví dụ 100C. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 13,07 (s, 1H), 9,28 - 9,32 (m, 1H), 8,44 (t, 1H), 8,34 - 8,39 (m, 2H), 8,10 - 8,14 (m, 1H), 7,66 - 7,69 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,92 (t, 1H), 6,73 - 6,77 (m, 1H), 6,52 - 6,55 (m, 1H), 6,49 - 6,52 (m, 1H), 3,99 - 4,06 (m, 2H), 3,29 - 3,36 (m, 2H), 3,03 - 3,09 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,62 (s, 8H), 2,24 - 2,29 (m, 3H), 2,10 - 2,16 (m, 5H), 2,05 (s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,92 (s, 2H), 1,70 (d, 2H), 1,57 (td, 2H), 1,34 - 1,43 (m, 4H), 1,20 - 1,30 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 129

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-lo-1-(lometyl)etyl]piperidin-4-yl}metoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 129A

(1-(1,3-dilopropan-2-yl)piperidin-4-yl)metanol

Huyền phù chứa piperidin-4-ylmetanol (0,250g), natri triaxetoxybo hydrua (0,690g) và 1,3-dilopropan-2-on (0,245g) được khuấy cùng nhau trong diclometan. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (10ml) và khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan (3 x 25ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký trên silicagel (GraceResolv 12g), rửa giải bằng gradien 0,75% đến 3% metanol/diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 129B

4-((1-(1,3-dilopropan-2-yl)piperidin-4-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa (1-(1,3-dilopropan-2-yl)piperidin-4-yl)metanol (0,068g) trong tetrahydrofuran (1ml) được thêm natri hydrua (0,056g) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (0,077g) được bổ sung vào theo một lần và tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (20ml) và được chiết bằng diclometan. Độ pH của lớp nước được điều chỉnh tới 8 và lớp này được chiết bằng diclometan (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 129C

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 129B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F và hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 11,47 - 10,98 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,50 (dd, 3H), 7,36 (t, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,62 (dd, 4H), 4,06 (d, 2H), 3,18 - 2,71 (m, 11H), 2,20 (d, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,73 (d, 3H), 1,35 (d, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 130

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpyrolidin-3-yl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 130A

(R)-tert-butyl 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng dihydro-2H-pyran-4(3H)-on thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và (R)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 130B

(R)-1-(Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-amin

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 130A (550mg) trong diclometan (25ml) được làm lạnh trong chậu nước đá trong môi trường nitơ. Axit 2,2,2-trifloaxetic (8,333ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Sản phẩm thu được bằng cách cô và làm khô trong chân không cao.

Ví dụ 130C

(R)-3-Nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-ylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 130B thay cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 130D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpyrolidin-3-yl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 3J (90mg), hợp chất thu được từ ví dụ 130C (64,2mg), trietylamin (0,077ml), N,N-dimetylpyridin-4-amin (38,5mg) trong hỗn hợp bao gồm diclometan (5ml) và N,N-dimetylformamit (0,5ml) được bổ sung N^1-((etylimino)metylen)-N^3,N^3-dimetylpropan-1,3-diamin, axit clohydric (60,4mg) và hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không cao và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký đảo pha có sử dụng đệm amoni axetat/axetonitril. 1H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,03 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,65 - 7,67 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,98 (d, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,73 - 2,80 (m, 4H), 2,68 - 2,72 (m, 1H), 2,36 (q, 1H), 2,11 - 2,30 (m, 9H), 1,97 (m, 2H), 1,62 - 1,71 (m, 3H), 1,48 - 1,58 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 131

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 131A

tert-Butyl (3R)-1-(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2,2-dimetyldihydro-2H-pyran-4(3H)-on thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và (R)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 131B

(3R)-1-(2,2-Dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 131A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130A trong ví dụ 130B.

Ví dụ 131C

4-((3R)-(1-(2,2-Dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 131B thay cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 131D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 131C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. 1H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,03 (d, 1H), 9,28 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,64 - 7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,71 - 2,82 (m, 5H), 2,37 - 2,44 (m, 2H), 2,19 - 2,29 (m, 3H), 2,14 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,32 - 1,49 (m, 4H), 1,28 (d, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 132

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpyrolidin-3-yl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 132A

(S)-tert-Butyl 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng dihydro-2H-pyran-4(3H)-on thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và (S)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 132B

(S)-1-(Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 132A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130A trong ví dụ 130B.

Ví dụ 132C

(S)-3-Nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-ylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 132B thay cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 132D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpyrolidin-3-yl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 132C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin- d_5) δ 13,04 (m, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,64 - 7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,98 (d, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,68 - 2,80 (m, 5H), 2,36 (m, 1H), 2,09 - 2,29 (m, 9H), 1,97 (s, 2H), 1,62 - 1,72 (m, 3H), 1,48 - 1,60 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 133

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 133A

tert-Butyl (3S)-1-(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2,2-dimetyldihydro-2H-pyran-4(3H)-on thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và (S)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 133B

(3S)-1-(2,2-Dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 133A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130A trong ví dụ 130B.

Ví dụ 133C

4-(3S)-(1-(2,2-Dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-ylamino)-3-nitro benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 133B thay cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 133D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 133C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin- d_5) δ 13,03 (d, 1H), 9,28 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,64 - 7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,71 - 2,82 (m, 5H), 2,37 - 2,44 (m, 2H), 2,19 - 2,29 (m, 3H), 2,14 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,33 - 1,48 (m, 4H), 1,28 (d, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 134

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-metylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 134A

4-(Morpholin-2-ylmetylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 113A (0,8g) trong diclometan (10ml) và axit trifloaxetic (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ và bã được nghiền với dietyl ete. Chất rắn tạo ra được hòa tan trong dung dịch natri cacbonat 5% trong nước (20ml). Dung dịch này được cô đến khô và chất rắn tạo ra được nghiền với dung dịch 10% metanol trong diclometan vài lần. Làm bay hơi dung môi hữu cơ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 134B

4-((4-Metylmorpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 134A (158mg) trong N,N-dimetylformamit khan (4ml) được bổ sung natri cacbonat (64mg) và metyl iodua (78mg). Sau khi khuấy trộn qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm bay hơi đến khô. Sau đó, sản phẩm thô được hấp thụ trên silicagel (6g) và tinh chế trên cột silicagel, rửa giải bằng dung dịch metanol 10% trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 134C

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-metylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 134B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,00 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,92 (m, 1H),3,86 (d, 1H), 3,67 (dt, 1H), 3,49-3,39

(m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 3,71 (m, 1H), 2,49 (d, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (m, 4H), 2,03 (dt, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,90 (t, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 135

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(2-metoxyetyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 135A

4-((4-(2-Netoxyetyl)morpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2-metoxyetyl bromua thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 135B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(2-metoxyetyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 135A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 12,98 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,93 (m, 1H),3,87 (d, 1H), 3,70 (dt, 1H), 3,51 (t, 2H), 3,48-3,38 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,95 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,57 (t, 2H), 2,27-2,07 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 136

N-[(4-{[(4-Axetylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 136A

4-((4-Axetylmorpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng anhydrit axetic thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 136B

N-[(4-{[(4-Axetylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 136A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,73 (dd, 1H), 3,93-3,65 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 4H), 3,12 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,57 (t, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,27-2,07 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 137

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[trans-4-(flometyl)-1-oxetan-3-ylpyrolidin-3-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 137A

Etyl 4-flobut-2-enoat

Etyl 2-floaxetat (21,0g) trong CH_2Cl_2 (200ml) ở -78°C được xử lý nhỏ giọt trong 45 phút bằng dung dịch diisobutyl nhôm hydrua 1,0M trong CH_2Cl_2 (200ml) duy trì nhiệt độ bên trong dưới -70°C. Việc khuấy trộn được tiếp tục ở -78°C trong 30 phút và sau đó (carbetoxymetylen)triphenylphosphoran (70,0g) được bổ sung làm một lần. Hỗn hợp phản ứng được để tăng nhiệt độ từ từ tới nhiệt độ trong phòng trong lúc khuấy trộn qua đêm. Sau đó, nó được tôi bằng metanol, lọc và cô để tạo ra sản phẩm dưới dạng hỗn hợp bao gồm các chất đồng phân (E/Z = 3:1).

Ví dụ 137B

Trans-Etyl 1-benzyl-4-(flometyl)pyrolidin-3-carboxylat

Hỗn hợp bao gồm N-benzyl-1-metoxy-N-((trimetylsilyl)metyl)metanamin (4,5g) và hợp chất thu được từ ví dụ 137A (2,5g) trong diclometan (50ml) được làm lạnh đến 0°C, xử lý nhỏ giọt bằng axit trifloaxetic (0,15ml), khuấy trong 4 giờ ở 0°C và trung hòa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa trong nước. Hỗn hợp được rót vào phễu

tách và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, cô và sắc ký trên silicagel có sử dụng 0-20% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra cả chất đồng phân cis và trans của sản phẩm. Chỉ chất đồng phân không đối quang trans được sử dụng ở các bước tiếp theo.

Ví dụ 137C

Trans-etyl 4-(flometyl)pyrolidin-3-carboxylat

Hợp chất thu được từ ví dụ 137B (0,83g) trong etanol (9ml) được xử lý bằng 10% Pd/C (0,208g) và amoni format (1,97g), hồi lưu trong 1,5 giờ, cô, hòa tan trong diclometan, lọc qua đệm xelit rửa bằng diclometan, và cô để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 137D

Trans-1-benzyl 3-etyl 4-(flometyl)pyrolidin-1,3-dicarboxylat

Hợp chất thu được từ ví dụ 137C (0,44g) trong dioxan (4ml) và nước (4ml) ở 0°C được xử lý lần lượt bằng Na_2CO_3 (0,89g) và benzyl cloroformat (0,48ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 3 giờ và sau đó được làm tăng nhiệt độ từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. 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 có sử dụng 10-25% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 137E

Axit trans-1-(benzyloxycacbonyl)-4-(flometyl)pyrolidin-3-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 137D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 15G trong ví dụ 15H.

Ví dụ 137F

Trans-benzyl 3-(flometyl)-4-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat

Hợp chất thu được từ ví dụ 137E (0,563g) trong tetrahydrofuran (10ml) ở 0°C được xử lý nhỏ giọt bằng dung dịch boran 1M trong tetrahydrofuran (4ml), khuấy trong 3 giờ và sau đó tôi từ từ bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 137G

Trans-benzyl 3-(flometyl)-4-((2-nitro-4-sulfamoylphenoxy)metyl)pyrolidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 137F thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 137H

Trans-4-((4-(flometyl)pyrolidin-3-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 137G (0,232g) trong axit axetic (2,5ml) được xử lý bằng axit bromhydric (33% trọng lượng trong axit axetic) (0,875ml) ở nhiệt độ môi trường, khuấy trong 1 giờ và cô. Sản phẩm được loại bazơ bằng cách sử dụng cột MEGA BE-SCX với CH_2Cl_2/metanol (1:1) làm dung môi rửa giải đối với axit bromhydric và axit axetic. Sản phẩm được giải phóng từ cột bằng dung dịch 10% (7M amoniac trong metanol) trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải.

Ví dụ 137I

Trans-4-((4-(flometyl)-1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 137H thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và 3-oxetanon thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 137J

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[trans-4-(flometyl)-1-oxetan-3-ylpyrolidin-3-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 137I thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,37 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,45 (m, 6H), 4,21 (d, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,72 (m, 5H), 2,31 (m, 9H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (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-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 138A

(4-Flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl metansulfonat

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 37C (1,4g), metansulfonyl clorua (1,054ml), trietylamin (2,99ml), và 4-dimetylaminopyridin (0,051g) trong CH_2Cl_2 (20ml) được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, cô và sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 30% etyl axetat trong hexan để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 138B

2-((4-Flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 138A (1,8g) và kali phtalimit (2,356g) trong N,N-dimetylformamit (30ml) được gia nhiệt ở 150°C qua đêm, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, cô và sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 30% etyl axetat trong hexan để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 138C

(4-Flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 138B (1,4g) và hydrazin (1,548ml) trong etanol (40ml) được gia nhiệt ở 70°C qua đêm, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, tạo huyền phù đặc bằng CH_2Cl_2 (200ml) và chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc. Phần lọc được cô và sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat/metanol/NH_4OH (100:5:1) để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 138D

4-((4-Flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hỗn hợp bao gồm 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (0,44g), hợp chất thu được từ ví dụ 138C (0,266g), và trietylamin (1,11ml) trong tetrahydrofuran (10ml) được gia nhiệt 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, rửa giải bằng 50% etyl axetat trong hexan để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 138E

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 138D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,48-7,54 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,70-3,77 (m, 4H), 3,50-3,55 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,14-2,20 (m, 6H), 1,76-1,84 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 139

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 139A

tert-Butyl 4-(4-(N-(2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-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 này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 53B bằng cách thay 1-axetylpiperidin-4-amin bằng tert-butyl este của axit 4-amino-piperidin-1-carboxylic.

Ví dụ 139B

2-(1H-Pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-(piperidin-4-ylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Dung dịch lạnh (0°C) chứa hợp chất thu được từ ví dụ 139A (960mg) trong diclometan (10ml) được bổ sung nhỏ giọt axit trifloaxetic (5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ này trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô trong chân không và bã được hòa tan trong diclometan (200ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước và

nước muối. Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4, hỗn hợp được lọc, và làm bay hơi dung môi ra khỏi phần lọc tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 139C

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 139B (120mg) trong tetrahydrofuran (3ml) và axit axetic (1ml) được bổ sung oxetan-3-on (50,8mg) và MP-xyanoborohydrua (2,15mmol/g, 150mg). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được lọc. Phần lọc được cô và bã được cho lên cột silicagel và, rửa giải bằng 5-10% 7N NH_3 trong metanol trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,62 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,54 (t, 2H), 4,43 (t, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,44 (m, 3H), 3,04 (m, 5H), 2,73 (s, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,12 (m, 11H), 1,61 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (m, 6H).

Ví dụ 140

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-xyclobutylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 139C bằng cách thay oxetan-3-on bằng xyclobutanon. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,58 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,02 (m, 3H), 6,64 (dd, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,97 (m, 6H), 2,73 (s, 3H), 2,15 (m, 15H), 1,67 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 141

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 139C bằng cách thay oxetan-3-on bằng 2,2-dimetyltetrahydropyran-4-on. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,60 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,05 (m, 3H), 6,65 (m, 2H), 6,35 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,56 (d, 3H), 3,89 (m, 3H), 3,67 (m, 6H), 3,45 (m, 2H), 3,04 (m, 3H), 2,75 (m, 3H), 2,14 (m, 3H), 1,71 (m, 5H), 1,16 (s, 9H).

Ví dụ 142

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3S)-1-xyclopropylpyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 142A

(S)-tert-Butyl 1-xyclopropylpyrolidin-3-ylcarbamat

(S)-tert-Butyl pyrolidin-3-ylcarbamat (415mg), (1-etoxyxyclopropoxy)trimetylsilan (1,8ml) và rây phân tử (500mg) được kết hợp trong metanol (4,5ml). Axit axetic (1,3ml) được bổ sung vào, tiếp đó là natri xyanoborohydrua (420mg). Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt tới hồi lưu trong 4 giờ. Chất không tan được lọc ra và hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa đến độ pH=14 bằng cách bổ sung dung dịch NaOH 6N trong nước. Dung dịch được chiết ba lần bằng dietyl ete, và phần chiết thu gom được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô để thu được dầu, dầu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải đầu tiên bằng 100% diclometan, tiếp đó là 5% metanol/diclometan và 10% metanol/diclometan.

Ví dụ 142B

(S)-1-Xyclopropylpyrolidin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 142A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 142C

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3S)-1-xyclopropylpyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 142B thay cho 1-axetylpiperidin-4-amin trong ví dụ 53B. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,64 (s, 1H), 8,51 (m, 2H), 8,30 (m, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (br s, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,00 (m, 5H), 2,74 (m, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,78 (br s, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 1,23 (m, 1H), 0,92 (s, 6H), 0,39 (m, 4H).

Ví dụ 143

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydrofuran-3-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 139C bằng cách thay oxetan-3-on bằng 3-oxotetrahydrofuran. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,05 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,29 (m, 3H), 3,73 (m, 6H), 3,09 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,05 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 144

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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 144A

(R)-Tert-butyl 1-xyclopropylpyrolidin-3-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (R)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat thay cho (S)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat trong ví dụ 142A.

Ví dụ 144B

(R)-1-Xyclopropylpyrolidin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 144A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 144C

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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 144B thay cho 1-axetylpiperidin-4-amin trong ví dụ 53B. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,66 (s, 1H), 8,53 (d, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,00 (m, 5H), 2,74 (m, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,74 (br s, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 1,23 (m, 1H), 0,92 (s, 6H), 0,39 (m, 4H).

Ví dụ 145

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-nitro-4-({[(3S)-1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpyrolidin-3-yl]metyl}amino)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 145A

(S)-tert-Butyl (1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-yl)metylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (R)-tert-butyl pyrolidin-3-ylmetylcarbamat thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và dihydro-2H-pyran-4(3H)-on thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 145B

(S)-(1-(Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-yl)metanamin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 145A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 145C

(S)-2-(1H-Pyrolo[2,3-b]pyridin-5-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)pyrolidin-3-yl)metylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 145B thay cho 1-axetylpiperidin-4-amin trong ví dụ 53B. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,58 (s, 1H), 8,61 (br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,37 (br s, 2H),7,34 (d, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 3,02 (m, 5H), 2,73 (s, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,18 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 146

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 120B bằng cách sử dụng 3-amino-2,2-dimetylpropan-1-ol thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 120A. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,96 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,10 (t, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,24 (d, 1H), 3,07 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (d, 12H).

Ví dụ 147

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[1-(metylsulfonyl)piperidin-3-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 147A

tert-Butyl (1-(metylsulfonyl)piperidin-3-yl)metylcarbamat

tert-Butyl piperidin-3-ylmetylcarbamat(500mg) được hòa tan trong diclometan khan (10ml), và metansulfonyl clorua (0,181ml) được bổ sung, tiếp đó là bổ sung trietylamin (1,3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 0-70% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 147B

(1-(Metylsulfonyl)piperidin-3-yl)metanamin

Hợp chất thu được từ ví dụ 147A (400mg) được tạo huyền phù trong dung dịch HCl 4N trong dioxan (10ml), tiếp đó là bổ sung metanol khan (1ml). Dung dịch trong suốt được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không. Bã rắn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 147C

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[1-(metylsulfonyl)piperidin-3-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 53A (50mg), hợp chất thu được từ ví dụ 147B (26mg) và trietylamin (0,088ml) được hòa tan trong dioxan khan (1ml) và N,N-dimetylformamit (0,2ml). Lọ phản ứng được gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng Biotage Initiator ở 130°C trong 25 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo trên cột C18 bằng cách sử dụng gradien 20-80% axetonitril/0,1% axit trifloaxetic trong nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối trifloaxetat. Muối axit trifloaxetic được hòa tan trong diclometan (6ml) và rửa bằng dung dịch 50% $NaHCO_3$ trong nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,56 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,58 (m, 1H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 148

N-[(4-{[(1-Axetylpiperidin-3-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 148A

tert-Butyl (1-axetylpiperidin-3-yl)metylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng axetyl clorua thay cho metansulfonyl clorua trong ví dụ 147A.

Ví dụ 148B

1-(3-(Aminometyl)piperidin-1-yl)etanon

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 148A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 147A trong ví dụ 147B.

Ví dụ 148C

N-[(4-{[(1-Axetylpiperidin-3-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 148B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 147B trong ví dụ 147C. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,56 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 149

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 149A

(R)-tert-Butyl 1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (R)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat thay cho tert-butyl piperidin-3-ylmetylcarbamat trong ví dụ 147A.

Ví dụ 149B

(R)-1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 149A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 147A trong ví dụ 147B.

Ví dụ 149C

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 149B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 147B trong ví dụ 147C. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,39 (m, 3H), 3,06 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,27 (m, 8H), 1,93 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 150

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

Ví dụ 150A

Etyl 2-hydroxy-3,3-dimetylxyclohex-1-encarboxylat

Bình phản ứng đáy tròn dung tích 500ml được bổ sung diisopropylamin (3,5ml) trong ete (200ml). Sau khi làm lạnh đến -30°C, butyllithi (16ml) (1,6M trong hexan) được bổ sung vào từ từ. Sau khi khuấy trộn 30 phút, nhiệt độ được đưa tới -5°C. 2,2-Dimetylxyclohexanon (3g) được bổ sung vào từ từ. Hỗn hợp này được làm ấm đến 0°C và khuấy trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh đến -5°C, hexametylphosphoramit (8ml) và

etyl cacbonoxyanidat (2,5ml) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trộn ở -5°C trong 20 phút, và làm ấm tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước lạnh, và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng ete (3x 20ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (3x 20ml). Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4, hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic oxit có sử dụng 0-10% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 150B

Etyl 3,3-dimetyl-2-(triflometylsulfonyloxy)xyclohex-1-encarboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 150A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 101A trong ví dụ 101B.

Ví dụ 150C

Etyl 2-(4-clophenyl)-3,3-dimetylxyclohex-1-encarboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 150B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 101B trong ví dụ 101C.

Ví dụ 150D

(2-(4-Clophenyl)-3,3-dimetylxyclohex-1-enyl)metanol

Trong bình đáy tròn dung tích 200ml được bổ sung hợp chất thu được từ ví dụ 150C (0,97g) và lithi borohydrua (0,47g) trong ete (20ml) để tạo ra huyền phù. Metanol (2,2ml) được bổ sung vào từ từ. Hỗn hợp này được hồi lưu qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội, và metanol được bổ sung vào để tôi hỗn hợp phản ứng. Sau đó, dung dịch HCl 1N trong nước được bổ sung vào cho tới khi độ pH<7, và ete (3x 30ml) được sử dụng để chiết sản phẩm. Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic oxit có sử dụng 0-25% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 150E

2-(4-Clophenyl)-3,3-dimetylxyclohex-1-encarbaldehyt

Bình phản ứng đáy tròn dung tích 100ml được bổ sung hợp chất thu được từ ví dụ 150D (0,3g) và Dess-Martin Periodinan (0,6g) trong diclometan (10ml) để tạo ra huyền phù. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi lọc, hỗn hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (2x 20ml), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic oxit có sử dụng 0-25% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 150F

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-3,3-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 150E thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất thu được từ ví dụ 15F thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 150G

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-3,3-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 150F thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 101E trong ví dụ 101F.

Ví dụ 150H

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 150G thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 3J và hợp chất thu được từ ví dụ 1F thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetyl sulfoxit-d_6) δ 11,50 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,98 (m, 4H), 2,42 (s, 2H), 2,14 (m, 6H), 1,60 (m, 6H), 1,25 (m, 3H), 0,86 (s, 6H)

Ví dụ 151

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]azetidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 151A

1-(1,3-Diflopropan-2-yl)azetidin-3-amin

Dung dịch chứa tert-butyl azetidin-3-ylcarbamat (0,256g) và 1,3-diflopropan-2-on (0,154g) trong diclometan (2ml) được bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (0,473g) và hỗn hợp phản ứng này được để khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10ml) và chiết vào trong diclometan (25ml). Lớp hữu cơ được làm khô và cô. Sắc ký trên silicagel (GraceResolv 12g), rửa giải bằng gradien 0,5% đến 3,5% metanol/diclometan, tiếp đó là xử lý bằng HCl (4,0M trong dioxan, 3ml) và metanol (0,5ml) trong 2 giờ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này sau khi cô.

Ví dụ 151B

4-(1-(1,3-Ciflopropan-2-yl)azetidin-3-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Huyền phù chứa 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (0,225g) và 1-(1,3-diflopropan-2-yl)azetidin-3-amin (0,193g) trong dioxan (5ml) được bổ sung diisopropylamin (0,832ml). Hỗn hợp phản ứng được siêu âm và sau đó gia nhiệt đến 100°C. Sau khi khuấy trộn qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô và cho lên silicagel (GraceResolv 12g) và, rửa giải bằng gradien 0,5% đến 3,5% metanol/diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 151C

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]azetidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 151B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F và hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^1H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,66 (s, 1H), 11,54 - 11,28 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,48 (d, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,67

(d, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,64 - 4,23 (m, 6H), 3,81 (s, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,15 (s, 7H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 152

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 152A

tert-Butyl (1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl)metylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng tert-butyl pyrolidin-3-ylmetylcarbamat thay cho tert-butyl piperidin-3-ylmetylcarbamat trong ví dụ 147A.

Ví dụ 152B

(1-(Metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl)metanamin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 152A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 147A trong ví dụ 147B.

Ví dụ 152C

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 152B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 147B trong ví dụ 147C. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ11,60 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (m, 3H), 6,65 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,41 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,17 (m, 6H), 2,00 (m, 4H), 1,68 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 153

N-[(4-{[(1-Axetylpyrolidin-3-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 153A

tert-Butyl (1-axetylpyrolidin-3-yl)metylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng tert-butyl pyrolidin-3-ylmetylcarbamat thay cho tert-butyl piperidin-3-ylmetylcarbamat và axetyl clorua thay cho metansulfonyl clorua trong ví dụ 147A.

Ví dụ 153B

1-(3-(Aminometyl)pyrolidin-1-yl)etanon

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 153A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 147A trong ví dụ 147B.

Ví dụ 153C

N-[(4-{[(1-Axetylpyrolidin-3-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 153B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 147B trong ví dụ 147C. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,66 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (t, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,42 (m, 4H), 3,43 (m, 4H), 3,23 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,93 (m, 5H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 154

N-[(4-{[(3R)-1-Axetylpyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 154A

(R)-tert-Butyl 1-axetylpyrolidin-3-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (R)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat thay cho tert-butyl piperidin-3-ylmetylcarbamat và axetyl clorua thay cho metansulfonyl clorua trong ví dụ 147A.

Ví dụ 154B

(R)-1-(3-Aminopyrolidin-1-yl)etanon

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 154A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 147A trong ví dụ 147B.

Ví dụ 154C

N-[(4-{[(3R)-1-Axetylpyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 154B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 147B trong ví dụ 147. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,05 (m, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,19 (m, 9H), 1,96 (m, 5H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 155

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-metoxy-2,2-dimetylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 120B bằng cách sử dụng 3-metoxy-2,2-dimetylpropan-1-amin thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 120A. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 8,92 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,36 - 6,42 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,25 - 3,30 (m, 5H), 3,19 (s, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,96 (s, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 156

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 156A

4-(((1R,3R)-3-Hydroxyxyclopentyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl)metylamin thay cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 156B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 156A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,05 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,19 (dd, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,26 (t, 2H), 2,20-2,07 (m, 6H), 2,00 (m, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 1,34 (m, 1H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 157

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(1S,3S)-3-hydroxyxyclopentyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 157A

4-(((1S,3S)-3-Hydroxyxyclopentyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (1S, 3S)-3-hydroxyxyclopentyl)metylamin thay cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 157B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(1S,3S)-3-hydroxyxyclopentyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 157A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,03 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,19 (dd, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,26 (t, 2H), 2,20-2,07 (m, 6H), 2,00 (m, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 1,34 (m, 1H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 158

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(1S,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 158A

4-(((1S,3R)-3-Hydroxyxyclopentyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (1S, 3R)-3-hydroxyxyclopentyl)metylamin thay cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 158B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(1S,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 158A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 12,94 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,47 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,27 (m, 3H), 2,19-2,10 (m, 5H), 1,98 (m, 3H), 1,85-1,66 (m, 4H), 1,39 (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)-N-{[4-({[(1R,3S)-3-hydroxyxyclopentyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 159A

4-(((1R,3S)-3-Hydroxyxyclopentyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (1R, 3S)-3-hydroxyxyclopentyl)metylamin thay cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 159B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(1R,3S)-3-hydroxyxyclopentyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 158A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,02 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,27 (m, 3H), 2,19-2,10 (m, 5H), 1,97 (m, 3H), 1,85-1,66 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 160

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-2-oxopiperidin-3-yl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (S)-3-aminopiperidin-2-on thay cho 1-axetylpiperidin-4-amin trong ví dụ 53B. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (br s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,55-7,46 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,09 (br s, 4H), 2,78 (br s, 2H), 2,35-2,09 (m, 8H), 1,96 (br s, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 161

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]azetidin-3-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 161A

tert-Butyl 3-((4-(N-(2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-nitrophenylamino)metyl)azetidin-1-carboxylat

Hợp chất thu được từ ví dụ 82 (305mg), tert-butyl 3-(aminometyl)azetidin-1-carboxylat (86mg) và diisopropyl amin (0,202ml) trong dioxan (3ml) được gia nhiệt đến 110°C. Sau khi khuấy trộn qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô. Sắc ký trên silicagel (Reveleris, 12g), rửa giải bằng gradien 0,5% đến 3% metanol/diclometan (lưu lượng = 36ml/phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 161B

2-(1H-Pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-(4-(azetidin-3-ylmetylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 161A (0,257g) trong diclometan (5ml) được bổ sung axit trifloaxetic (0,211ml). Sau 30 phút bổ sung, 0,2ml axit trifloaxetic được bổ sung vào. Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 161C

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]azetidin-3-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 161B (0,118g), natri triaxetoxyborohydrua (0,035g) và 1,3-diflopropan-2-on (0,012g) được cùng khuấy trộn trong diclometan (1ml) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (10ml) và chiết vào trong diclometan (30ml). Lớp hữu cơ được làm khô và cô. Sắc ký trên silicagel (Reveleris 12g), rửa giải bằng gradien 0,5% đến 3,5% metanol/diclometan trong 30 phút (Lưu lượng = 36ml/phút) tạo ra hợp chất nêu

ở đề mục này. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 11,47 - 11,21 (m, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 3H), 7,33 (s, 2H), 7,04 (d, 3H), 6,67 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,43 (dt, 4H), 3,56 (t, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,12 (m, 6H), 2,74 (m, 3H), 2,17 (m, 7H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 162

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(1-oxetan-3-ylazetidin-3-yl)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng oxetan-3-on thay cho 1,3-diflopropan-2-on trong ví dụ 161C. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,66 (s, 1H), 11,51 - 11,03 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (dd, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 3H), 6,67 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,43 - 4,35 (m, 2H), 3,82 (s, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 163

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)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 163A

tert-Butyl 4-((4-(N-(2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-nitrophenylamino)metyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng tert-butyl 4-(aminometyl)piperidin-1-carboxylat thay cho 1-axetylpiperidin-4-amin trong ví dụ 53B.

Ví dụ 163B

2-(1H-Pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-(piperidin-4-ylmetylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 163A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 163C

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)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 163B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 161B và oxetan-3-on ví dụ 1,3-diflopropan-2-on trong ví dụ 161C. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,46 (t, 2H), 3,52 (br s, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,17 (d, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (m, 3H), 1,72 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 164

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ ví dụ 163B thay cho (S)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat trong ví dụ 142A. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,96 (br s, 1H), 11,62 (br s, 1H), 8,50 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,28 (m, 3H), 3,04 (m, 5H), 2,72 (s, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,16 (m, 7H), 1,95 (s, 2H), 1,68 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 1,18 (m, 3H), 0,94 (s, 6H), 0,35 (m, 3H).

Ví dụ 165

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(2-floetyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 165A

4-((4-(2-Floetyl)morpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2-flo-etyl bromua thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 165B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(2-floetyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 165A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,63, 4,51(dt, 2H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,68 (dt, 1H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,92 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 166

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(2,2-difloetyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 166A

4-((4-(2,2-Difloetyl)morpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2,2-diflo-etyl bromua thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 166B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(2,2-difloetyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 166A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR

(500MHz, pyridin-d_5) δ 13,01 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,31, 6,20, 6,09 (tt, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,67 (dt, 1H), 3,49-3,30 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,84 (d, 1H), 2,82-2,75 (m, 4H), 2,69 (d, 1H), 2,33 (dt, 1H), 2,27-2,20 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (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)-N-({4-[(4-flo-1-oxetan-3-ylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 167A

4-((4-Flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 173A thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và 3-oxetanon thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 167B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-oxetan-3-ylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 167A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,57 (t, 2H), 4,48 (m, 2H), 4,38 (d, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 2,17 (m, 6H), 1,88 (m, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 168

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(2S)-4,4-diflo-1-oxetan-3-ylpyrolidin-2-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 168A

(S)-Metyl 4,4-diflopyrolidin-2-carboxylat

(S)-1-tert-Butyl 2-metyl 4,4-diflopyrolidin-1,2-dicarboxylat (0,472g) trong CH_2Cl_2 (1ml) được xử lý bằng axit trifloaxetic (1,4ml), khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ, và cô. Sản phẩm được loại bazơ bằng cách sử dụng cột MEGA BE-SCX, với CH_2Cl_2/metanol (1:1) làm dung môi rửa giải đối với axit trifloaxetic. Sản phẩm được giải phóng từ cột bằng 5% (7M amoniac trong metanol) trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải.

Ví dụ 168B

(S)-Metyl 4,4-diflo-1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 168A thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và 3-oxetanon thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 168C

(S)-(4,4-Diflo-1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-2-yl)metanol

Hợp chất thu được từ ví dụ 168B (0,180g) trong tetrahydrofuran (3ml) được xử lý lần lượt bằng dung dịch chứa canxi clorua (0,245g) trong etanol (3ml) và $NaBH_4$ (0,167g) và sau đó khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước và chiết bằng etyl axetat. Phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, cô và sắc ký trên silicagel với 50% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 168D

(S)-4-((4,4-Diflo-1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-2-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 168C thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 168E

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(2S)-4,4-diflo-1-oxetan-3-ylpyrolidin-2-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 168D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,49 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,54 (m, 3H), 4,43 (t, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,12 (m, 7H), 2,58 (m, 1H), 2,29 (m, 7H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 169

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(4-tetrahydro-2H-pyran-4-ylmorpholin-3-yl)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 169A

tert-Butyl 3-((4-(N-(2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-nitrophenylamino)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 53B bằng cách thay 1-axetylpiperidin-4-amin bằng tert-butyl 3-(aminometyl)morpholin-4-carboxylat.

Ví dụ 169B

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-(morpholin-3-ylmetylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 139B bằng cách thay hợp chất thu được từ ví dụ 139A bằng hợp chất thu được từ ví dụ 169A.

Ví dụ 169C

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(4-tetrahydro-2H-pyran-4-ylmorpholin-3-yl)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 139C bằng cách lần lượt thay hợp chất thu được từ ví dụ 139B và oxetan-3-on bằng hợp chất thu được từ ví dụ 169B và tetrahydropyran-4-on. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,11 (m, 6H), 2,74 (m, 4H), 2,20 (m, 6H), 1,95 (m, 3H), 1,51 (m, 7H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 170

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyclobutylmorpholin-3-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 139C bằng cách thay hợp chất thu được từ ví dụ 139B và oxetan-3-on bằng hợp chất thu được từ ví dụ 169B và xyclobutanon. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,03 (m, 4H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,47 (m, 3H), 3,10 (m, 6H), 2,72 (m, 6H), 2,25 (m, 8H), 1,95 (m, 4H), 1,56 (m, 3H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 171

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(4-tetrahydrofuran-3-ylmorpholin-3-yl)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 139C bằng cách lần lượt thay hợp chất thu được từ ví dụ 139B và oxetan-3-on bằng hợp chất thu được từ ví dụ 169B và 3-oxotetrahydrofuran. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,64 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,68 (m, 8H), 3,05 (m, 6H), 2,85 (m, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,25 (m, 6H), 1,91 (m, 3H), 1,37 (m, 3H), 0,95 (m, 6H).

Ví dụ 172

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 163B thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và 1,3-diflopropan-2-on thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 11,40 (br s, 1H), 8,57 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (m 1H), 6,19 (d, 1H), 4,63 (d, 2H), 4,53 (d, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,67 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 1,23 (m, 3H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 173

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 173A

4-((4-Flopiperidin-4-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 126B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 173B

4-((1-Xyclopropyl-4-flopiperidin-4-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 173A (0,24g) trong metanol (3ml) được bổ sung 3Å rây phân tử (0,1g), tiếp đó lần lượt bổ sung axit axetic (0,31ml), (1-etoxyxyclopropoxy)trimetylsilan (0,64ml), và natri xyanoborohydrua (0,148g). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được cho lên cột silicagel. Sau khi làm khô, cột được rửa giải bằng etyl axetat/metanol/NH_4OH (100:2:0,2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 173C

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 173B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,48-7,49 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,32 (d, 2H), 3,70-3,77 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,92 (s, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,25 (s, 4H), 2,13-2,16 (m 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,40-0,49 (m, 4H).

Ví dụ 174

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metoxybenzyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Huyền phù chứa hợp chất thu được từ ví dụ 53A (120mg), (4-metoxyphenyl)metanamin (31mg) và bazơ Hunig (0,159ml) trong dimetylsulfoxit (2ml) được gia nhiệt trong 2 giờ ở 150°C trong thiết bị phản ứng vi sóng Biotage Initiator. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metanol (2ml) và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (C8, 30% - 100% CH_3CN/nước/0,1% axit trifloaxetic). ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,07 (s, 1H), 9,32 (d, 1H), 9,17 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,64 - 7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,97 - 7,02 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,03 - 3,09 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,10 - 2,17 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 175

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[3-(triflometoxy)benzyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (3-triflometoxyphenyl)metanamin thay cho (4-metoxyphenyl)metanamin trong ví dụ 174.

^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,06 (s, 1H), 9,38 (t, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,65 (ddd, 2H), 7,41 - 7,46 (m, 3H), 7,36 - 7,40 (m, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,73 (d, 2H), 3,02 - 3,08 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,22 - 2,28 (m, 2H), 2,09 - 2,16 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 176

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-metoxybenzyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (3-metoxyphenyl)metanamin thay cho (4-metoxyphenyl)metanamin trong ví dụ 174. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,06 (s, 1H), 9,27 - 9,32 (m, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,64 - 7,67 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 3H), 6,88 - 6,94 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,48 - 6,50 (m, 1H), 4,64 (d, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,03 - 3,09 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,10 - 2,18 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 177

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(diflometoxy)benzyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (4-diflometoxyphenyl)metanamin thay cho (4-metoxyphenyl)metanamin trong ví dụ 174. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,06 (s, 1H), 9,32 (d, 1H), 9,28 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,64 (d, 2H), 3,03 - 3,10 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,11 - 2,17 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 178

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-ylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-8-ylamin thay cho 1-axetylpiperidin-4-amin trong ví dụ 53B. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,89 (s, 4H), 3,78 (m, 1H), 3,07 (br s, 4H), 2,78 (br s, 2H), 2,28-2,11 (m, 6H), 2,00-1,88 (m, 4H), 1,75-1,57 (m, 4H), 1,54-1,35 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 179

Trans-N-[(4-{[4-(axetylamino)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 179A

tert-Butyl trans-4-acetamidoxyclohexylcarbamat

Tert-butyl (trans)-4-aminoxyclohexylcarbamat (1,500g) và trietylamin (2,93ml, 2,125g) được cho vào diclometan và khuấy cho tới khi tert-butyl (trans)-4-aminoxyclohexylcarbamat hòa tan hoàn toàn. Axetyl clorua (0,577g) được bổ sung từ từ, và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ, và bã được hấp thụ trong etyl axetat, rửa bằng dung dịch đệm có độ pH=4, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong chân không.

Ví dụ 179B

N-(trans-4-Aminoxyclohexyl)axetamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 179A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 179C

Trans-N-[(4-{[4-(axetylamino)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 179B thay cho 1-axetylpiperidin-4-amin trong ví dụ 53B. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,07 (br s, 4H), 2,75 (br s, 2H), 2,28-2,10 (m, 6H), 2,03-1,94 (m, 4H), 1,83 (d, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,55-1,24 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 180

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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 180A

(R)-tert-Butyl 1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-ylcarbamat

Dung dịch chứa (R)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat (500mg) và 1,1-diflo-2-iodoetan (618mg) trong N,N-dimetylformamit (6ml) được bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (1,403ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và sản phẩm thô được tinh chế trên silicagel có sử dụng metanol/diclometan.

Ví dụ 180B

(R)-1-(2,2-Difloetyl)pyrolidin-3-amin

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 180A (525mg) trong hỗn hợp bao gồm diclometan (3ml) và metanol (4,0ml) được bổ sung hydro clorua, 4M trong dioxan (5,24ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và sản phẩm thô được hấp thụ trong diclometan và dung môi được làm bay hơi, sau đó hấp thụ trong ete và dung môi được làm bay hơi, và sau đó làm khô trong chân không cao.

Ví dụ 180C

(R)-4-(1-(2,2-Difloetyl)pyrolidin-3-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 180B thay cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 180D

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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 180C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin- d_5) δ 13,02 (m, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,64 - 7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,04 - 6,29 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,83 - 2,95 (m, 4H), 2,74 - 2,82 (m, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,09 - 2,30 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,39 (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)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-floetyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 181A

(S)-tert-Butyl 1-(2-floetyl)pyrolidin-3-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1-flo-2-iodoetan thay cho 1,1-diflo-2-iodoetan và (S)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat thay cho (R)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat trong ví dụ 180A.

Ví dụ 181B

(S)-1-(2-Floetyl)pyrolidin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 181A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 180A trong ví dụ 180B.

Ví dụ 181C

(S)-4-(1-(2-Floetyl)pyrolidin-3-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 181B thay cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 181D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-floetyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 181C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin- d_5) δ 13,00 (m, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,63 - 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,51 (t, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 2,66 - 2,79 (m, 6H), 2,39 (q, 1H), 2,20 - 2,29 (m, 3H), 2,15 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 182

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 182A

(S)-tert-Butyl 1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (S)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat thay cho (R)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat trong ví dụ 180A.

Ví dụ 182B

(S)-1-(2,2-Difloetyl)pyrolidin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 182A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 180A trong ví dụ 180B.

Ví dụ 182C

(S)-4-(1-(2,2-Difloetyl)pyrolidin-3-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 182B thay cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 182D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 182C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin- d_5) δ 13,02 (m, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,64 - 7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,04 - 6,29 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,83 - 2,95 (m, 4H), 2,74 - 2,82 (m, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,09 - 2,30 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 183

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-floetyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 183A

(R)-tert-Butyl 1-(2-floetyl)pyrolidin-3-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1-flo-2-iodoetan thay cho 1,1-diflo-2-iodoetan trong ví dụ 180A.

Ví dụ 183B

(R)-1-(2-Floetyl)pyrolidin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 183A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 180A trong ví dụ 180B.

Ví dụ 183C

(R)-4-(1-(2-Floetyl)pyrolidin-3-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 183B thay cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 183D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-floetyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 183C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin- d_5) δ 13,00 (m, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,63 - 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,50 (t, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 2,66 - 2,79 (m, 6H), 2,39 (q, 1H), 2,19 - 2,28 (m, 3H), 2,14 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 184

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-oxetan-3-ylpyrolidin-3-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 184A

(S)-tert-Butyl 3-((2-nitro-4-sulfamoylphenoxy)metyl)pyrolidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa (S)-tert-butyl 3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (0,300g) trong tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung natri hydrua (0,238g). Sau khi khuấy trộn trong 15 phút, 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (0,295g) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước (25ml) và diclometan (50ml) và phản ứng được tôi bằng dung dịch HCl 1N trong nước (5,96ml). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký trên silicagel (Reveleris 12g), rửa giải bằng gradien 0,2% đến 2% metanol/diclometan trong 30 phút (lưu lượng = 36 m/minute) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 184B

(S)-3-Nitro-4-((1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)metoxy)benzensulfonamit

(S)-tert-Butyl 3-((2-nitro-4-sulfamoylphenoxy)metyl)pyrolidin-1-carboxylat (0,433g) được bổ sung hydro clorua (4,0M trong dioxan, 1,0ml). Sau khi khuấy trộn

trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô và phân bố giữa diclometan (50ml) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (50ml). Lớp nước được tách ra và cô. Bã được nghiền với metanol (100ml), lọc và cô và xử lý bằng natri xyanobohydrua (0,068g) và xyclobutanon (0,078g) và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa diclometan (50ml) và nước (25ml) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (10ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 184C

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-oxetan-3-ylpyrolidin-3-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 184B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F và hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E trong ví dụ 1G ^1H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,64 (s, 1H), 11,45 – 11,01 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,98 (dd, 2H), 7,60 – 7,43 (m, 3H), 7,33 (t, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,74 – 6,59 (m, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,49 (td, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,13 (dd, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,44 (dd, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,74 (d, 6H), 2,19 (d, 6H), 1,98 (d, 2H), 1,74 – 1,52 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 185

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-hydroxybenzyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (4-hydroxyphenyl)metanamin thay cho (4-metoxyphenyl)metanamin trong ví dụ 174. ^1H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,06 (s, 1H), 11,67 (bs, 1H), 9,32 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,65 - 7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,37 - 7,41 (m, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,54 (d, 2H), 3,02 - 3,09 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,22 - 2,29 (m, 2H), 2,10 - 2,17 (m, 4H), 1,97 (d, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 186

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-hydroxybenzyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (3-hydroxyphenyl)metanamin thay cho (4-metoxyphenyl)metanamin trong ví dụ 174. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,06 (s, 1H), 11,67 (bs, 1H), 9,27 - 9,32 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,66 (t, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,64 (d, 2H), 3,02 - 3,09 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,22 - 2,28 (m, 2H), 2,09 - 2,16 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 187

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(diflometoxy)benzyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (3-diflometoxyphenyl)metanamin thay cho (4-metoxyphenyl)metanamin trong ví dụ 174. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,06 (s, 1H), 9,34 (t, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,66 (ddd, 2H), 7,40 - 7,45 (m, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,27 - 7,30 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,69 (d, 2H), 3,02 - 3,08 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,09 - 2,16 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 188

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[cis-3-morpholin-4-ylxyclopentyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 188A

Cis-metyl 3-morpholinoxyclopentancarboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng metyl 3-oxoxyclopentancarboxylat thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và morpholin thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 188B

Cis-3-morpholinoxyclopentyl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 188A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 101C trong ví dụ 101D.

Ví dụ 188C

4-((Cis-3-morpholinoxyclopentyl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 188B thay cho (1,4-dioxan-2-yl)metanol trong ví dụ 12A.

Ví dụ 188D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[cis-3-morpholin-4-ylxyclopentyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 188C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,57 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,19 (m, 6H), 2,03 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H)

Ví dụ 189

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-[(metylsulfonyl)amino]xyclohexyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 189A

tert-Butyl este của axit trans-(4-Metansulfonylamino-xyclohexyl)-carbamic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng metansulfonyl clorua thay cho axetyl clorua trong ví dụ 179A.

Ví dụ 189B

Trans-N-(4-Aminoxyclohexyl)-metansulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 189A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 189C

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-[(metylsulfonyl)amino]xyclohexyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 189B thay cho 1-axetylpiperidin-4-amin trong ví dụ 53B. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,56-7,47 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,07 (br s, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,75 (br s, 2H), 2,28-2,10 (m, 6H), 2,05-1,90 (m, 6H), 1,55-1,32 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 190

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 190A

4-(1-Xyclopropylpiperidin-4-ylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 17A bằng cách thay (tetrahydropyran-4-yl)metylamin bằng 4-amino-1-xyclopropylpiperidin.

Ví dụ 190B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1G bằng cách lần lượt thay hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 1F bằng hợp chất thu được từ ví dụ 3J và hợp chất thu được từ ví dụ 190A. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,66 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (m, 2H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,13 (m, 5H), 2,73 (m, 5H), 2,22 (m, 6H), 1,92 (m, 5H), 1,70 (m, 1H), 1,41 (m, 5H), 0,94 (s, 6H), 0,41 (m, 4H).

Ví dụ 191

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)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 191A

3-Nitro-4-(piperidin-4-ylmetoxy)benzensulfonamit

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (0,300g) trong tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung natri hydrua (0,223g). Sau khi khuấy trộn trong 15 phút, 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (0,276g) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước (25ml) và diclometan (50ml) và phản ứng được tôi bằng dung dịch HCl 1N trong nước (5,57ml). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Xử lý bằng HCl (4,0M trong dioxan, 2ml) và metanol (2ml) trong 1 giờ, tiếp đó cô, nghiền với diclometan và lọc tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 191B

3-Nitro-4-((1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metoxy)benzensulfonamit

Huyền phù chứa 3-nitro-4-(piperidin-4-ylmetoxy)benzensulfonamit (0,100g) và xyclobutanon (0,030g) trong metanol (1ml) được bổ sung natri xyanoborohydrua (0,027g). Sau khi khuấy trộn qua đêm, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch

$NaHCO_3$ bão hòa (5ml) và chiết vào trong diclometan (2 x 10ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 191C

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)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 191B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F và hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E trong ví dụ 1G ^1H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,64 (s, 1H), 11,46 - 10,46 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,61 - 7,41 (m, 3H), 7,35 (d, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,67 - 4,40 (m, 4H), 4,08 (d, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,78 (s, 4H), 2,19 (m, 6H), 1,96 (s, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,39 (s, 4H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 192

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 192A

4-((4-Flo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 173A (0,4g), dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (0,179g), natri xyanoborohydrua (0,112g), và axit axetic (0,5ml) trong tetrahydrofuran (3ml) được khuấy qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat/metanol/NH_4OH (100:5:0,5) để tạo ra sản phẩm cần thiết.

Ví dụ 192B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 192A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,58 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,34-7,37 (m, 3H), 7,26 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,34 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,93 (dd, 2H), 3,03 (s, 6H), 2,76 (s, 4H), 2,09-2,22 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,52-1,27 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 193

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-tetrahydrofuran-3-ylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 193A

4-((4-Flo-1-(tetrahydrofuran-3-yl)piperidin-4-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng dihydrofuran-3(2H)-on thay cho dihydro-2H-pyran-4(3H)-on trong ví dụ 192A.

Ví dụ 193B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-tetrahydrofuran-3-ylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 193A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,63 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,99-8,00 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,46-7,48 (m, 2H), 7,34-7,35 (m, 3H), 7,05 (d2H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,76-3,83 (m, 3H), 3,62-3,65 (m, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,79 (s, 4H), 2,24 (s, 2H), 2,15 (s, 2H), 1,84-1,99 (m, 8H), 1,52-1,27 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 194

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-flo-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 194A

4-((4-Flo-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 173A (0,4g), metansulfonyl clorua (0,113g), và trietylamin (0,64ml) trong diclometan (5ml) được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cho lên cột silicagel và, rửa giải bằng etyl axetat:metanol (100:1) để tạo ra sản phẩm sạch.

Ví dụ 194B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-flo-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 194A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,66 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,49-7,53 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38-6,39 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,40 (d, 2H), 3,51-3,54 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,96-3,01 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,82 (s, 2H), 2,25-2,34 (m, 4H), 2,13-2,16 (m, 6H), 2,01-2,07 (m, 2H0, 1,99 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 195

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-nitro-4-({[(3R)-1-oxetan-3-ylpyrolidin-3-yl]metyl}amino)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 195A

(R)-tert-Butyl 3-((4-(N-(2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-nitrophenylamino)metyl)pyrolidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (R)-tert-butyl 3-(aminometyl)pyrolidin-1-carboxylat thay cho 1-axetylpiperidin-4-amin trong ví dụ 53B.

Ví dụ 195B

(S)-2-(1H-Pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-(pyrolidin-3-ylmetylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 195A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 195C

(R)-2-(1H-Pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-((1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)metylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 195B thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và oxetan-3-on thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) 11,67 (s, 1H), 8,81 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,04 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,74 (m, 3H), 2,56 (m, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,18 (m, 5H), 1,95 (m, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 196

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 196A

Trans-4-(4-(tert-butyldimetylsilyloxy)xyclohexyl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 12A bằng cách thay (1,4-dioxan-2-yl)metanol bằng trans-(4-(tert-butyldimetylsilyloxy)xyclohexyl)metanol (điều chế theo phương pháp trong WO 2008/124878).

Ví dụ 196B

Trans-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-(4-(((1r,4r)-4-(tert-butyldimetylsilyloxy)xyclohexyl)metoxy)-3-nitrophenylsulfonyl)-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 như được mô tả trong ví dụ 1G bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 196A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F và hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E.

Ví dụ 196C

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 196B (150mg) trong diclometan (5ml) và metanol (2ml) được xử lý bằng dung dịch HCl 10% trong nước (3ml) trong 1 giờ và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo trên cột C18 bằng cách sử dụng gradien 40-60% axetonitril trong 0,1% axit trifloaxetic trong nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối trifloaxetat. Muối axit trifloaxetic được hòa tan trong diclometan (30ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 50% trong nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $Na2SO_4$ khan, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,95 - 8,08 (m, 2H), 7,47 - 7,55 (m, 3H), 7,32 - 7,40 (m, 3H), 7,01 - 7,07 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 3,96 - 4,06 (m, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,05 - 2,39 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,46 - 1,93 (m, 5H), 1,39 (t, 2H), 0,98 - 1,29 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 197

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-[3-(dimetylamino)propoxy]benzyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 197A

3-(4-(Aminometyl)phenoxy)-N,N-dimetylpropan-1-amin

4-(3-(Dimetylamino)propoxy)benzonitril (300mg) trong metanol (20ml) được xử lý bằng niken Raney (ẩm, 1,5g) trong môi trường H_2 (30psi (207kPa)) trong 4 giờ. Chất không tan được lọc ra và phần lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 197B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-[3-(dimetylamino)propoxy]benzyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 120B bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 197A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 120A. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,56 (s, 1H), 8,80 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,52 - 7,61 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 5H), 7,03 - 7,08 (m, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,31 (dd, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,52 (d, 2H), 3,99 (t, 2H), 2,90 - 3,05 (m, 7H), 2,72 (s, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,09 - 2,24 (m, 6H), 1,89 - 2,04 (m, 5H), 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)-N-[(4-{[4-(2-morpholin-4-yletoxy)benzyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 198A

(4-(2-Morpholinoetoxy)phenyl)metanamin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 197A bằng cách sử dụng 4-(2-morpholinoetoxy)benzonitril thay cho 4-(3-(dimetylamino)propoxy)benzonitril.

Ví dụ 198B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(2-morpholin-4-yletoxy)benzyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 120B bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 198A thay cho hợp chất thu được từ ví

dụ 120A. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 9,00 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,46 - 7,54 (m, 3H), 7,27 - 7,36 (m, 4H), 7,01 - 7,07 (m, 2H), 6,89 - 6,95 (m, 3H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,56 (d, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,54 - 3,61 (m, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,71 - 2,78 (m, 4H), 2,07 - 2,24 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 199

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(*E*)-4-hydroxy-1-adamantyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 199A

4-[((*E*)-4-Hydroxy-adamantan-1-ylmetyl)-amino]-3-nitro-benzensulfonamit

4-Flo-3-nitrobenzensulfonamit (0,5g) và 5-(aminometyl)adamantan-2-ol (0,6g) trong tetrahydrofuran (10ml) được xử lý bằng trietylamin (1ml) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô và bã được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo, rửa giải bằng 40-60% axetonitril trong dung dịch axit trifloaxetic 0,1 trong nước để tạo ra hai chất đồng phân, tạm thời được gọi lần lượt là hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 199A và hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 199B.

Ví dụ 199B

4-[((*Z*)-4-Hydroxy-adamantan-1-ylmetyl)-amino]-3-nitro-benzensulfonamit

4-Flo-3-nitrobenzensulfonamit (0,5g) và 5-(aminometyl)adamantan-2-ol (0,6g) trong tetrahydrofuran (10ml) được xử lý bằng trietylamin (1ml) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô và bã được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo, rửa giải bằng 40-60% axetonitril trong dung dịch axit trifloaxetic 0,1 trong nước để tạo ra hai chất đồng phân, tạm thời được gọi lần lượt là hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 199A và hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 199B.

Ví dụ 199C

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(*E*)-4-hydroxy-1-adamantyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 199A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ□ 11,68 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,50 (t, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,46 - 7,54 (m, 3H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,01 - 7,06 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,02 - 3,16 (m, 6H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 2,04 (d, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,76 - 1,88 (m, 3H), 1,49 - 1,61 (m, 6H), 1,38 (t, 2H), 1,29 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 200

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(*Z*)-4-hydroxy-1-adamantyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 199B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,51 (t, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 3H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,01 - 7,06 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,08 (d, 6H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,79 - 1,99 (m, 7H), 1,55 - 1,69 (m, 4H), 1,49 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,22 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 201

N-({4-[(1S,4S)-Bixyclo[2,2,1]hept-5-en-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 201A

4-((1S,4S)-Bixyclo[2,2,1]hept-5-en-2-ylmetoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 12A bằng cách thay (1,4-dioxan-2-yl)metanol bằng (1S,4S)-bixyclo[2,2,1]hept-5-en-2-ylmetanol.

Ví dụ 201B

N-({4-[(1S,4S)-Bixyclo[2,2,1]hept-5-en-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 201A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,95 - 8,10 (m, 2H), 7,47 - 7,58 (m, 3H), 7,30 - 7,45 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,92 - 6,23 (m, 3H), 3,65 - 4,39 (m, 3H), 3,00 - 3,22 (m, 4H), 2,76 - 2,98 (m, 4H), 2,28 (s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,71 - 1,91 (m, 1H), 1,33 - 1,47 (m, 3H), 1,20 - 1,32 (m, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,50 - 0,66 (m, 1H).

Ví dụ 202

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metyl-5-oxopyrolidin-3-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 82 (140mg) được hòa tan trong dioxan (3,0ml), và 4-amino-1-metylpyrolidin-2-on hydroclorua (30mg) và trietylamin (0,100ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 110°C trong 40 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC có sử dụng cột C18, 250 x 50mm, 10□, và, rửa giải bằng gradien 20-100% CH_3CN và 0,1% axit trifloaxetic trong nước, tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat. Muối được hòa tan trong diclometan (6ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 50% trong nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $Na2SO_4$ khan và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,37 (br d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,08 (br m, 4H), 2,82 (dd, 1H), 2,75 (s, 5H), 2,43 (dd, 1H), 2,21 (br m, 4H), 2,16 (br t, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 203

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-dihydroxybixyclo[2,2,1]hept-2-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 203A

4-(((1R,4R,5R,6S)-5,6-dihydroxybixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 201A (340mg) trong tetrahydrofuran (10ml) và nước (1ml) được bổ sung N-metylmorpholin N-oxit (184mg) và OsO_4 (2,5% trong 2-metyl-2-propanol) (1,05ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo để tạo ra hai chất đồng phân, tạm thời được gọi lần lượt là hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 203A và hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 203B.

Ví dụ 3B

4-(((1R,4R,5S,6R)-5,6-Dhydroxybixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 201A (340mg) trong tetrahydrofuran (10ml) và nước (1ml) được bổ sung N-metylmorpholin N-oxit (184mg) và OsO_4 (2,5% trong 2-metyl-2-propanol) (1,05ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo để tạo ra hai chất đồng phân, tạm thời được gọi lần lượt là hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 203A và hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 203B.

Ví dụ 203C

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-dihydroxybixyclo[2,2,1]hept-2-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 203A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,97 - 8,07 (m, 2H), 7,48 - 7,55 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 2H), 7,02 - 7,07 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,58 (dd, 2H), 4,07 - 4,19 (m, 2H), 3,82 (t, 1H), 3,51 (t, 1H), 3,09 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,09 - 2,34 (m, 8H), 2,04 - 2,09 (m, 2H), 1,93 - 2,01 (m, 3H), 1,62 - 1,77 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,11 (d, 1H), 0,92 (s, 6H), 0,67 - 0,76 (m, 1H).

Ví dụ 204

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R,4R,5S,6R)-5,6-dihydroxybixyclo[2,2,1]hept-2-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 203B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 - 8,07 (m, 2H), 7,49 - 7,54 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 2H), 7,02 - 7,07 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,58 (dd, 2H), 4,13 (dd, 2H), 3,82 (t, 1H), 3,51 (t, 1H), 3,09 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,09 - 2,35 (m, 8H), 2,07 (s, 2H), 1,93 - 2,02 (m, 3H), 1,61 - 1,80 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,11 (d, 1H), 0,92 (s, 6H), 0,66 - 0,78 (m, 1H).

Ví dụ 205

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(3-oxoxyclohexyl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 205A

Metyl 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-7-carboxylat

Dung dịch chứa trimetylsilyltriflometansulfonat (0,034ml) trong diclometan khan (5ml) được bổ sung 1,2-bis(trimetylsiloxy)etan (4,55ml), tiếp đó là metyl 3-oxoxyclohexancarboxylat (2,9g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng pyridin khan (0,5ml), rót vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, và chiết bằng ete. Lớp ete được làm khô bằng Na_2CO_3/Na_2SO_4. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic oxit có sử dụng từ 5 đến 30% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 205B

1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-7-ylmetanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 205A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 101C trong ví dụ 101D.

Ví dụ 205C

3-Nitro-4-((3-oxoxyclohexyl)metoxy)benzensulfonamit

Bình đáy tròn dung tích 250ml được bổ sung natri hydrua (0,5g) trong tetrahydrofuran (10ml) và sau đó 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-7-ylmetanol (0,5g) được bổ sung vào. Sau khi khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (0,65g) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong qua đêm. Nước (20ml) được bổ sung vào từ từ. Lớp nước được chiết bằng diclometan (3x 20ml). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc, và cô phần lọc, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký đảo pha, rửa giải bằng 30-60% axetonitril trong nước cùng với 0,1% axit trifloaxetic.

Ví dụ 205D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(3-oxoxyclohexyl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 205C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,59 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,07 (d, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,20 (m, 8H), 1,96 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 206

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-5,5-dimetylxyclohexa-1,3-dien-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 206A

2-Clo-5,5-dimetylxyclohexa-1,3-diencarbaldehyt

Bình đáy tròn dung tích 250ml được bổ sung N,N-dimetylformamit (3,5ml) trong diclometan (30ml), và hỗn hợp được làm lạnh đến -10°C. Phosphoryl triclorua (4ml) được bổ sung nhỏ giọt, và dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, 4,4-dimetylxyclohex-2-enon (5,5ml) được bổ sung vào từ từ, và hỗn hợp được gia

nhiệt đến hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và tôi bằng dung dịch natri axetat (25g trong 50ml nước) ở 0°C. Lớp nước được chiết bằng dietyl ete (200ml x3). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 206B

2-(4-Clophenyl)-5,5-dimetylxyclohexa-1,3-diencarbaldehyt

Bình đáy tròn dung tích 1 lít được bổ sung hợp chất thu được từ ví dụ 206A (6,8g), axit 4-clophenylboronic (6,5g), và paladi (II) axetat (0,2g) trong nước (100ml) để tạo ra huyền phù. Kali cacbonat (15g) và tetrabutylamoni bromua (10g) được bổ sung vào. Sau khi loại khí, hỗn hợp này được khuấy ở 45°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội và lọc qua silicagel trong phễu, dietyl ete (4x 200ml) được sử dụng để chiết sản phẩm. Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, và lọc. Phần lọc được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic oxit có sử dụng 0-10% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 206C

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohexa-1,3-dienyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 206B thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất thu được từ ví dụ 15F thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 206D

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohexa-1,3-dienyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 206C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 101E trong ví dụ 101F.

Ví dụ 206E

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-5,5-dimetylxyclohexa-1,3-dien-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 206D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 3J và hợp chất thu được từ ví dụ 1F thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,61 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,24 (m, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,26 (m, 3H), 1,00 (s, 6H).

Ví dụ 207

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 207A

(R)-1-(1,3-Diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (R)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat thay cho tert-butyl azetidin-3-ylcarbamat trong ví dụ 151A.

Ví dụ 207B

(R)-4-(1-(1,3-Diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 207A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 151A trong ví dụ 151B.

Ví dụ 207C

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 207B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F và hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 11,52 - 11,24 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,06 (t, 3H), 6,67 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,70 (d, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,11 - 2,87

(m, 7H), 2,74 (dd, 4H), 2,35 - 2,13 (m, 7H), 1,95 (s, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,39 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 208

4-(4-{[2-(4-Cophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 208A

2-((4-Flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)-5-iodo-3-(triflometyl)pyridin

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 37C (0,537g), 5-iodo-3-(triflometyl)pyridin-2-ol (1,156g), và triphenylphosphin (1,574g) trong tetrahydrofuran (20ml) được làm lạnh đến 0°C. Dung dịch này được bổ sung (E)-di-tert-butyl diazen-1,2-dicarboxylat (0,921g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Dung môi được loại bỏ, và bã được tinh chế bằng column phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 4:1 hexan/etyl axetat để tạo ra sản phẩm cần thiết.

Ví dụ 208B

6-((4-Fotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 207A (1,3g) trong tetrahydrofuran (10ml) được làm lạnh đến -42°C bằng chậu làm lạnh chứa CH_3CN/băng khô. Dung dịch này được bổ dung dung dịch isopropylmagie clorua 2,0M (1,6ml) nhỏ giọt trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở -42°C, sau đó để tăng nhiệt độ đến 0°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh lần nữa đến -42°C, và SO_2 được sục qua hỗn hợp trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút nữa. Dung dịch này là lưu huỳnhyl diclorua (0,433g). Khi làm ấm tới nhiệt độ trong phòng, NH_4OH đậm đặc (10ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết 3 lần bằng etyl axetat bổ sung. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng hexan/etyl axetat (3:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 208C

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 208B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,61 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,56 (d, 2H), 3,75-3,79 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,32-2,37 (m, 2H), 2,16(s, 2H), 1,97-1,99 (m, 2H), 1,79-1,86 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 209

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-nitro-4-({[(3S)-1-oxetan-3-ylpyrolidin-3-yl]metyl}amino)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 209A

(S)-tert-Butyl (1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)metylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (R)-tert-butyl pyrolidin-3-ylmetylcarbamat thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và 3-oxetanon thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 209B

(S)-(1-(Oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)metanamin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 209A thay cho (S)-1-tert-butyl 2-metyl 4,4-diflopyrolidin-1,2-dicarboxylat trong ví dụ 168A.

Ví dụ 209C

(S)-3-Nitro-4-((1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit thay cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit và hợp chất thu được từ ví dụ 209B thay cho 4-metylpiperazin-1-amin dihydroclorua trong ví dụ 6A.

Ví dụ 209D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-nitro-4-({[(3S)-1-oxetan-3-ylpyrolidin-3-yl]metyl}amino)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 209C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,05 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 9,02 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,67 (dd, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,52 (m, 2H), 4,82 (t, 1H), 4,75 (t, 1H), 4,67 (t, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,24 (t, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,75 (m, 3H), 2,57 (dd, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,36 (t, 1H), 2,26 (s, 2H), 2,18 (m, 5H), 1,93 (m, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 210

Trans-N-({5-clo-6-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 210A

(4-Metoxyxyclohexyl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng axit 4-metoxyxyclohexancarboxylic thay cho 1-tert-butyl 4-etyl 4-flopiperidin-1,4-dicarboxylat trong ví dụ 126A.

Ví dụ 210B

Trans-5-clo-6-((4-metoxyxyclohexyl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 210A thay cho tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol và hợp chất thu được từ ví dụ 40A thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 24A.

Ví dụ 210C

Trans-N-({5-clo-6-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 210C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,49-7,54 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, J 1H), 6,39 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,06-3,09 (m, 4H), 2,15-2,37 (m, 4H), 1,96-2,03 (m, 4H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,04-1,13 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 211

Cis-N-({5-clo-6-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 211A

Cis-5-clo-6-((4-metoxyxyclohexyl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được tách dưới dạng sản phẩm phụ trong quá trình tổng hợp hợp chất thu được từ ví dụ 210B.

Ví dụ 211B

Cis-N-({5-clo-6-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 211A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,49-7,54 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,06 (s, 4H), 2,15-2,37 (m, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,80-1,84 (m, 2H), 1,50-1,54 (m, 2H), 1,34-1,44 (m, 6H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 212

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-oxetan-3-ylpyrolidin-3-yl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 212A

(S)-tert-Butyl 1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (S)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và 3-oxetanon thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 212B

(S)-1-(Oxetan-3-yl)pyrolidin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 212A thay cho (S)-1-tert-butyl 2-metyl 4,4-diflopyrolidin-1,2-dicarboxylat trong ví dụ 168A.

Ví dụ 212C

(S)-3-Nitro-4-(1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-ylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit thay cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit và hợp chất thu được từ ví dụ 212B thay cho 4-metylpiperazin-1-amin dihydroclorua trong ví dụ 6A.

Ví dụ 212D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-oxetan-3-ylpyrolidin-3-yl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 212C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,03 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 4,67 (m, 4H), 4,09 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,62 (dd, 1H), 2,28 (m, 4H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 213

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({4-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]morpholin-2-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 213A

4-((4-(2-(2-Metoxyetoxy)etyl)morpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2-(2'-metoxyetoxy)etyl bromua thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 213B

4-(4-{[2-(4-Cophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({4-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]morpholin-2-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 213A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 12,98 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 2H),3,72 (dd, 1H), 3,67-3,61 (m, 4H), 3,51 (t, 2H), 3,48-3,38 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,95 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 2,30-2,05 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 214

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(xyanometyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 214A

4-((4-(Xyanometyl)morpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2-bromoaxetonitril thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 214B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(xyanometyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 214A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR

(500MHz, pyridin-d_5) δ 13,01 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,93 (m, 1H),3,87 (d, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,65 (dt, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,87 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,60 (d, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,38 (t, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 215

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 215A

4-((4-(2-(Dimetylamino)axetyl)morpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2-dimetylaminoaxetyl clorua hydroclorua thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 215B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 215A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,00 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,87 (bs, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,95-3,76 (m, 2H),3,60-3,40 (m, 3H),3,32 (dd, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,23 (s, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 216

Axit (2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]metyl}morpholin-4-yl) axetic

Ví dụ 216A

tert-Butyl 2-(2-((2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)metyl)morpholino)axetat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng *tert*-butyl 2-bromoaxetat thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 216B

tert-Butyl 2-(2-((4-(N-(2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-nitrophenylamino)metyl)morpholino)axetat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 216A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D.

Ví dụ 216C

Axit (2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]metyl}morpholin-4-yl) axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách xử lý hợp chất thu được từ ví dụ 216B bằng dung dịch axit trifloaxetic 50% trong diclometan. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 12,97 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,47 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H),3,91 (d, 1H), 3,79 (dt, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,13 (d, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,88 (d, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,57 (dt, 1H), 2,43 (t, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (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-{[3-nitro-4-({[4-(oxetan-3-yl)morpholin-2-yl]metyl}amino)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 217A

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 134A thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và 3-oxetanon thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 217B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-nitro-4-({[4-(oxetan-3-yl)morpholin-2-yl]metyl}amino)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 217A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,64 (m, 4H), 3,93 (m, 1H),3,89 (d, 1H), 3,68 (dt, 1H), 3,53-3,35 (m, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,72 (d, 1H), 2,44 (d, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,85 (t, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 218

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 218A

4-((4-Xyclopropylmorpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 134A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 173A trong ví dụ 173B.

Ví dụ 218B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 218A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,34

(dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H),3,59 (dt, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,93 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,34 (dt, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,21 (t, 1H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,45-0,39 (m, 4H).

Ví dụ 219

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-(metylsulfonyl)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 219A

5-(Metylthio)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 36B (0,1g) và natri metanthiolat (0,04g) trong N,N-dimetylformamit (2ml) được gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra, và lớp nước được chiết 3 lần bằng etyl axetat bổ sung. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel, sử dụng 10-50% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 219B

5-(Metylsulfonyl)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 219A (0,15g) và dung dịch axit meta-cloperoxybenzoic 75% (0,217g) trong cloroform (4ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách ra, và lớp nước được chiết 3 lần bằng etyl axetat bổ sung. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel, sử dụng 10-50% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 219C

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-(metylsulfonyl)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 219B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,49-7,50 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,13 (s, 4H), 2,95 (s, 2H), 2,36-2,38 (m, 2H), 2,03-2,16 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 1,66-1,69 (m, 2H), 1,38-1,402 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 220

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 220A

4-((4-Flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 37C (0,500g) trong tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung natri hydrua (0,596g). Một lượng tetrahydrofuran nữa (25ml) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, sau đó 4-flo-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit (1,145g) được bổ sung dưới dạng dung dịch trong tetrahydrofuran (5ml). Sau khi khuấy trộn trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung dịch HCl 1N trong nước (50ml) và diclometan (200ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Chất rắn tạo ra được sắc ký trên silicagel (Reveleris 80g), rửa giải bằng gradien từ 0,5% đến 7,5% metanol/diclometan trong 30 phút (lưu lượng = 40ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 220B

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 220A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 - 8,22 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,49 (d, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,42 (d, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,15 (s, 6H), 2,02 - 1,74 (m, 6H), 1,40 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 221

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 221A

4-((4-Metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (4-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 221B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 221A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,04-8,06 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,63-3,67 (m, 2H), 3,53-3,58 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,27 (s, 2H), 2,15 (s, 2H), 1,58-1,63 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,30-1,34 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 222

Etyl 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat

Ví dụ 222A

Etyl 4-(2-nitro-4-sulfamoylphenyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng etyl piperazin-1-carboxylat thay cho 1-(tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 222B

Etyl 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 222A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,52 (br. s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,29 (m, 2H), 4,07 (q, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,17 (d, 2H), 3,00 (m, 8H), 2,73 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,20 (t, 3H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 223

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 223A

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 4-(piperidin-4-yl)morpholin thay cho 1-(tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 223B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 223A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (500MHz,

dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,53 (br. s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,29 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,80 (t, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,47 (m, 4H), 2,32 (m, 1H), 2,18 (m, 6H), 1,96 (m, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,44 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 224

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 224A

(R)-tert-Butyl 1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (R)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và 3-oxetanon thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 224B

(R)-1-(Oxetan-3-yl)pyrolidin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 224A thay cho (S)-1-tert-butyl 2-metyl 4,4-diflopyrolidin-1,2-dicarboxylat trong ví dụ 168A.

Ví dụ 224C

(R)-3-Nitro-4-(1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-ylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit thay cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit và hợp chất thu được từ ví dụ 224B thay cho 4-metylpiperazin-1-amin dihydroclorua trong ví dụ 6A.

Ví dụ 224D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 224C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, pyridin-d_5) δ 13,03 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 4,67 (m, 4H), 3,58 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,28 (m, 4H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 225

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 225A

(R)-4-(1-(1,3-Diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-ylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 207A (0,217g) và 4-flo-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit (0,281g) trong tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung diisopropyletylamin (0,559ml) và hỗn hợp phản ứng được để khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được gia nhiệt đến 50°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, bã được cho lên silicagel (Reveleris 40g) và, rửa giải bằng gradien 0,75% metanol/diclometan đến 7,5% metanol/diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 225B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 225A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 11,52 - 11,23 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,53 - 7,50 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,10 - 6,97

(m, 4H), 6,67 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,60 (dd, 4H), 4,20 (s, 1H), 3,11 - 2,63 (m, 12H), 2,19 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,58 (s, 1H), 1,40 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 226

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 226A

tert-Butyl 4-(4-(N-(2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-nitrophenylamino)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 82 (800mg) và tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat (203mg) trong dioxan (10ml) được bổ sung bazơ Hunig (1ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (200ml) và rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc và làm bay hơi dung môi, bã được cho lên cột silicagel và, rửa giải bằng 3% metanol trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 226B

2-(1H-Pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-(piperidin-4-ylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 226A (902mg) trong diclometan (10ml) được bổ sung axit trifloaxetic (5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và đồng cô đặc với diclometan hai lần để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 226C

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 226B (79mg) trong tetrahydrofuran (3ml) và axit axetic (1ml) được bổ sung axeton (54mg) và MP-xyanoborohydrua (150mg, 2,25mmol/g). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được lọc. Phần lọc được cô và bã được cho lên cột silicagel và, rửa giải bằng từ 5 đến 10% 7N NH_3 trong metanol trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 12,09 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,66 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 3,11 (m, 6H), 2,73 (m, 4H), 2,26 (m, 9 H), 1,97 (s, 3H), 1,40 (t, 2H), 1,23 (s, 8 H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 227

N-({4-[(1-tert-Butylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 227A

1-tert-Butylpiperidin-4-amin

Dung dịch chứa 1-tert-butylpiperidin-4-on (5,0g) trong metanol (100ml) và nước (10ml) được bổ sung amoni format (20,3g) và 0,5g Pd/C (10%). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô trong chân không và bã được pha loãng bằng etyl axetat (500ml) và rửa bằng nước và nước muối. Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4 và lọc, dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 227B

4-(1-tert-Butylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hỗn hợp bao gồm 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (2,2g) và hợp chất thu được từ ví dụ 227A (1,56g) trong tetrahydrofuran (20ml) được bổ sung bazơ Hunig (6ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 3 ngày. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (300ml) và nước (100ml) và khuấy cho tới khi chất rắn hòa tan vào dung dịch. Các lớp được tách ra và pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, và lọc. Lớp nước thu gom được chiết lần nữa bằng etyl axetat và pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc, dung môi được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 227C

N-({4-[(1-tert-Butylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 227B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,51 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,93 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,28 (m, 1H), 3,04 (m, 6H), 2,73 (s, 3H), 2,25 (m, 9 H), 1,95 (s, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,32 (m, 9 H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 228

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[1-(2-metoxyetyl)piperidin-3-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 228A

tert-Butyl 3-((2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)metyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng *tert*-butyl 3-(aminometyl)piperidin-1-carboxylat thay cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 228B

3-Nitro-4-(piperidin-3-ylmetylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 228A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 113A trong ví dụ 134A.

Ví dụ 228C

4-((1-(2-Metoxyetyl)piperidin-3-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 228B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 134A và 2-metoxyetyl bromua thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 228D

4-(4-{[2-(4-Cophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[1-(2-metoxyetyl)piperidin-3-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 228C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5, 90 °C) δ 12,40 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (m, 2H),7,95 (bs, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,65-3,50 (m, 5H),3,20 (s, 3H), 3,04 (m, 5H), 2,81 (s, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,24 (m, 7H), 2,06 (s, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,42 (t, 2H), 1,15 (m, 1H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 229

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[1-(xyanometyl)piperidin-3-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 229A

4-((1-(Xyanometyl)piperidin-3-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 228B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 134A và 2-bromoaxetonitril thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 229B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[1-(xyanometyl)piperidin-3-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 229A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,06 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,51 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,43 (d, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,71-2,65

(m, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,07-0,99 (m, 1H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 230

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 230A

4-((4-Flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Dung dịch chứa (4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metanol (0,315g) trong tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung natri hydrua (0,342g). Sau khi khuấy trộn trong 15 phút, 4-flo-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit (0,658g) được bổ sung dưới dạng dung dịch trong tetrahydrofuran (2ml), tiếp đó là một lượng tetrahydrofuran nữa (5ml) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trộn trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào trong diclometan (50ml) và nước (25ml) và độ pH của lớp nước được điều chỉnh tới 8. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Dầu tạo ra được sắc ký trên silicagel (Reveleris 40g), rửa giải bằng gradien từ 1,0% đến 10% 7N NH_3 trong metanol/diclometan trong 20 phút, sau đó duy trì 10% 7N NH_3 trong metanol/diclometan trong 5 phút (lưu lượng = 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 230B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 230A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,63 - 11,57 (m, 1H), 8,40 - 8,36 (m, 1H), 8,28 - 8,17 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,50 - 7,32 (m, 5H), 7,05 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,68 - 6,61 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,55 - 4,40 (m, 2H), 3,06 (s, 8H), 2,79 (s, 4H), 2,06 (d, 13H), 1,39 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 231

N-[(5-Clo-6-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 231A

(R)-5-Clo-6-(1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-ylamino)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 207A (0,051g) và hợp chất thu được từ ví dụ 40A (0,049g) trong dioxan (5ml) được bổ sung diisopropyletylamin (0,131ml) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 75°C trong 1 giờ sau đó 85°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô, cho lên silicagel (Reveleris 12g) và, rửa giải bằng gradien 0,75% metanol/diclometan đến 7,5% metanol/diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 231B

N-[(5-Clo-6-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 231A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit- d_6) δ 11,71 (s, 1H), 11,44 - 11,11 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (dd, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,77 - 4,39 (m, 5H), 3,19 - 2,63 (m, 11H), 2,19 (s, 7H), 1,91 (d, 3H), 1,38 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 232

tert-Butyl 4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]piperazin-1-carboxylat

Ví dụ 232A

tert-Butyl 4-nitrosopiperazin-1-carboxylat

Bình đáy tròn dung tích 500ml, được bổ sung dung dịch HCl 6N trong nước (30ml) được làm lạnh đến -10 °C, và tert-butyl piperazin-1-carboxylat (10g). Natri nitrit (4,5g) hòa tan trong 35ml nước được bổ sung vào từ từ. NaOH (10g trong 20ml nước) được sử dụng để trung hòa dung dịch. Diclometan (3x 50ml) được sử dụng để chiết sản phẩm. Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4 và lọc, dung dịch này được cô. Sản phẩm thô được bổ sung vào cột silicagel (Analogix, SF65-400g,) và tinh chế bằng, rửa giải bằng 0-30% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 232B

tert-Butyl 4-aminopiperazin-1-carboxylat

Bình đáy tròn dung tích 100ml được bổ sung hợp chất thu được từ ví dụ 232A (0,15g) và kẽm (1g) trong nước/metanol (1:1, 10ml) để tạo ra huyền phù. Hỗn hợp được làm lạnh tới 0°C. Dung dịch HCl 12N trong nước (2ml) được bổ sung từ từ, và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Dung dịch NaOH 2N trong nước được sử dụng để điều chỉnh để hỗn hợp có độ pH bazơ. Hỗn hợp được lọc, và chiết bằng ete (3x 30ml). Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô, sản phẩm thô được bổ sung vào cột silicagel (Analogix, SF15-12g,) và tinh chế bằng, rửa giải bằng 0-25% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 232C

tert-Butyl 4-(2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 232B thay cho 1-(tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 232D

tert-Butyl 4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]piperazin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 232C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^1H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,47 (br. s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,27 (m, 2H), 2,99

(m, 5H), 2,76 (m, 6H), 2,19 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,41 (m, 11H), 1,24 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 233

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-(pentaflo-lambda-6-sulfanyl)-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 233A

2-(5-Bromo-2-nitrophenyl) lưu huỳnh pentaflorua

Dung dịch chứa 3-bromophenyl lưu huỳnh pentaflorua (2,18g) trong H_2SO_4 đậm đặc (5ml) được bổ sung KNO_3 (780mg). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng dietyl ete (100ml) và rửa bằng nước và nước muối. Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4 và lọc, dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 233B

2-(5-Bromo-2-aminophenyl)lưu huỳnh pentaflorua

Hợp chất thu được từ ví dụ 233A (6,4g) và tetrahydrofuran (300ml) được cho vào Ra-Ni, (12,80g) trong bình chịu áp dung tích 50ml và hỗn hợp khuấy trong 2 giờ ở 30psi (207kPa) và nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được lọc qua màng nilông và phần lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 233C

4-Bromo-2-pentaflosulfanyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)anilin

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 233B (4,4g) trong metanol (50ml) được bổ sung tetrahydro-2H-pyran-4-carbaldehyt (1,68g) và decaboran (1,1g). Hỗn hợp này được khuấy và theo dõi bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng. Một lượng tetrahydro-2H-pyran-4-carbaldehyt nữa (500mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đang được khuấy trộn để làm cho phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và etyl axetat (500ml) và nước muối (200ml) được bổ sung vào. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi và phương pháp sắc ký nhanh (20% etyl axetat trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 233D

4-Thioaxetoxy-2-pentaflosulfanyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)anilin

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 233C (456mg) và kali etanthioat (197mg) trong dioxan (4ml) được bổ sung tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (27mg) và xantphos (33mg), tiếp đó là N,N-diisopropyletylamin (0,5ml). Hỗn hợp được làm sạch bằng argon, đậy kín và khuấy trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 60 phút ở 120°C. Hỗn hợp được hòa tan trong etyl axetat (300ml) và nước (100ml). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi tiếp đó là phương pháp sắc ký nhanh (20% etyl axetat trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 233E

3-Pentaflosulfanyl-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenylsulfonamit

N-Closucxinimit (527mg) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm dung dịch HCl 2N trong nước (1,5ml) và axetonitril (12ml) và sau đó làm lạnh đến 0°C. Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 233D (386mg) trong axetonitril (3ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, và sau đó pha loãng bằng etyl axetat (300ml) và rửa bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc và làm bay hơi dung môi, bã được hòa tan trong rượu isopropylic (20ml) và làm lạnh đến 0°C kết hợp khuấy trộn. Sau đó, amoni hydroxit (dung dịch đậm đặc, 10ml) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi khuấy trộn trong 2 giờ, hỗn hợp được cô trong chân không và bã được bổ sung vào etyl axetat (400ml) và nước (150ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc và làm bay hơi dung môi, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (20% etyl axetat trong diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 233F

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-(pentaflo-lambda~6~-sulfanyl)-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 233E

thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,71 (s, 1H), 11,33 (m, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,02 (m, 3H), 6,67 (m, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,21 (m, 8 H), 1,97 (m, 3H), 1,29 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 234

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metoxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 234A

4-Vinyltetrahydro-2H-pyran-4-ol

Dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (8,01g) trong etyl ete khan (50ml) được xử lý bằng dung dịch vinylmagie bromua 1,0M (104ml) trong 20 phút ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, và lớp hữu cơ được tách ra. Lớp nước được chiết 3 lần bằng etyl ete. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô, lọc, và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel, có sử dụng 20% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 234B

4-Metoxy-4-vinyltetrahydro-2H-pyran

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 234A (9,4g) trong tetrahydrofuran (150ml) được bổ sung từng phần dung dịch natri hydrua 60% (5,28g) ở 0°C. Sau khi thêm xong, dung dịch được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, huyền phù này được bổ sung từ từ dimetyl sulfat (8,41ml). Dung dịch được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu qua đêm, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và thủy phân bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước lạnh. Sau khi chiết bằng dietyl ete vài lần, lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel có sử dụng 1-10% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 234C

4-Metoxytetrahydro-2H-pyran-4-carbaldehyt

Hợp chất thu được từ ví dụ 234B (4,3g) trong tetrahydrofuran (200ml) và nước (67ml) được xử lý bằng dung dịch osmi tetroxit 4% trong nước (9,24ml). Dung dịch này được bổ sung kali periodat (13,91g) từng phần trong 2 giờ. Dung dịch được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào hỗn hợpm, tiếp đó là chiết lặp lại bằng dietyl ete. Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel có sử dụng 5-20% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 234D

(4-Metoxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol

Hợp chất thu được từ ví dụ 234C (1,8g) trong 2-propanol (28ml) và nước (7ml) được làm lạnh đến 0°C. Dung dịch này được bổ sung vào natri borohydrua (0,709g). Dung dịch được khuấy và để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng axeton, và khuấy trong 1 giờ nữa. Chất lỏng trong suốt được tách ra khỏi chất rắn bằng cách lắng gạn. Etyl axetat bổ sung được sử dụng để rửa chất rắn, và hỗn hợp được lắng gạn. Dung dịch hữu cơ thu gom được cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat:hexan (1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 234E

4-((4-Metoxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 234D thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 234F

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metoxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 234E thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,04-8,07 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H),

6,20 (d, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,65-3,67 (m, 2H), 3,53-3,56 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,10 (s, 4H), 2,86 (s, 2H), 2,30 (s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,61-1,74 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 235

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 235A

(R)-*tert*-Butyl 3-(2-nitro-4-sulfamoylphenoxy)pyrolidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (R)-*tert*-butyl 3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 235B

(R)-*tert*-Butyl 3-(4-(N-(2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-nitrophenoxy)pyrolidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 235A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G.

Ví dụ 235C

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 235B (0,230g) trong diclometan (3ml) được bổ sung axit trifloaxetic (0,377ml). Sau khi khuấy trộn trong 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô, sau đó hòa tan trong diclometan (3ml) và xử lý bằng 1,3-diflopropan-2-on (0,028g), tiếp đó là natri triaxetoxyborohydrua (0,078g). Sau khi khuấy trộn trong 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và diclometan (5ml). Hỗn hợp phản ứng được pha loãng

bằng diclometan (250ml) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (100ml) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (100ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô. Nghiền với axetonitril tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit- d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,52 (d, 3H), 7,35 (d, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,75 - 6,60 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,17 - 5,06 (m, 1H), 4,60 (d, 4H), 2,98 (d, 12H), 2,37 - 2,02 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), 1,39 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 236

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 236A

2-(1H-Pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-(piperazin-1-ylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 232D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 236B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 236A thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và oxetan-3-on thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (br. s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,88 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 2,09 (m, 11H), 1,38 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ví dụ 237

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 236A thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và dihydro-2H-pyran-4(3H)-on thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A. ^{1}H NMR (400MHz, pyridin-d_5) δ 13,05 (br. s, 1H), 9,27 (d, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,44 (m, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,51 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,91 (m, 5H), 2,76 (s, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,39 (m, 7H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 238

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylamino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 238A

(R)-3-Nitro-4-(tetrahydrofuran-3-ylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (R)-tetrahydrofuran-3-amin thay cho 4-metylpiperazin-1-amin dihydroclorua trong ví dụ 6A.

Ví dụ 238B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylamino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 238A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F và hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,59 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,18 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 239

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 239A

tert-Butyl (4,4-difloxyclohexyl)metylcarbamat

Tert-butyl (4-oxoxyclohexyl)metylcarbamat (5g) và dietylaminolưu huỳnh triflorua (7,45g) được khuấy trong diclometan (100ml) trong 24 giờ. Hỗn hợp được tôi bằng dung dịch đệm có độ pH=7 (100ml), và rót vào ete (400ml). Dung dịch tạo ra được tách ra, và lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước, và một lần bằng nước muối, và sau đó cô để tạo ra sản phẩm thô và sản phẩm phụ floolefin theo tỷ lệ 3:2. Sản phẩm thô được hấp thụ trong tetrahydrofuran (70ml) và nước (30ml), và N-metylmorpholin-N-oxit (1,75g), và OsO_4 (dung dịch 2,5% trọng lượng trong t-butanol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ. $Na_2S_2O_3$ (10g) sau đó được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp sau đó được pha loãng bằng ete (300ml), và dung dịch tạo ra được tách ra, và rửa hai lần bằng nước, và một lần bằng nước muối, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 5-10% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 239B

(4,4-Difloxyclohexyl)metanamin

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 239A (3g) trong diclometan (35ml), axit trifloaxetic (15ml), và trietylsilan (1ml) được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch này được cô, sau đó cô ra khỏi toluen, và để trong chân không cao trong 24 giờ. Chất bán rắn được hấp thụ trong ete/hexan và lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối axit trifloaxetic của nó.

Ví dụ 239C

4-((4,4-Difloxyclohexyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 239B thay cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 239D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 239C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 12,40 (s, 1H), 11,61 (br s, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,97 (m, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,38 (m, 2H), 1,20 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 240

N-({4-[(1-tert-Butylpiperidin-4-yl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 240A

4-(1-tert-Butylpiperidin-4-ylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hỗn hợp bao gồm 4-flo-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit (307mg) và hợp chất thu được từ ví dụ 227A (156mg) trong tetrahydrofuran (4ml) được bổ sung bazơ Hunig (1ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 3 ngày. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (300ml) và nước (100ml) và khuấy cho tới khi chất rắn hòa tan vào dung dịch. Các lớp được tách ra và pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc, lớp nước thu gom được chiết lần nữa bằng etyl axetat và pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc, dung môi được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 240B

N-({4-[(1-tert-Btylpiperidin-4-yl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 240A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,53 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,29 (d, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,05 (m, 6H), 2,73 (s, 3H), 2,19 (m, 8 H), 1,96 (s, 3H), 1,27 (m, 12 H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 241

4-(4-{[2-(4-Cophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-({[4-(oxetan-3-yl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 241A

tert-Butyl 2-((4-sulfamoyl-2-(triflometylsulfonyl)phenylamino)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng tert-butyl 2-(aminometyl)morpholin-4-carboxylat thay cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin và 4-flo-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 1F.

Ví dụ 241B

tert-Butyl 2-((4-(N-(2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-(triflometylsulfonyl)phenylamino)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 241A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F và hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E trong ví dụ 1G.

Ví dụ 241C

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-(morpholin-2-ylmetylamino)-3-(triflometylsulfonyl)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 241B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 241D

4-(4-{[2-(4-Cophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-({[4-(oxetan-3-yl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 241C thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và oxetan-3-on thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,54 (t, 2H), 4,43 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (br s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,56 (d, 1H), 2,21 (br s, 4H), 2,15 (t, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,76 (t, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 242

N-[(5-Clo-6-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 242A

5-Clo-6-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 40A thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 138D.

Ví dụ 242B

N-[(5-Clo-6-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 242A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,71 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,93 (d,

1H), 7,60 (d, 1H), 7,51-7,53 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,03-7,05 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,69-3,71 (m, 3H), 3,48-3,53 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,14-2,20 (m, 6H),1,96 (s, 2H), 1,65-1,76 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 243

N-({5-Clo-6-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 243A

5-Clo-6-(1-xyclopropylpiperidin-4-ylamino)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 40A thay cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit, 1-xyclopropylpiperidin-4-amin thay cho 4-metylpiperazin-1-amin dihydroclorua và bazơ Hunig thay cho N^1,N^1,N^2,N^2-tetrametyletan-1,2-diamin trong ví dụ 6A.

Ví dụ 243B

N-({5-Clo-6-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 243A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,97 (br d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,03 (br m, 6H), 2,73 (s, 2H), 2,42 (br m, 2H), 2,18 (br m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,80 (m, 3H), 1,62 (m , 2H), 1,38 (t, 2H), 0,91 (s, 6H), 0,47 (m, 2H), 0,40 (br m, 2H).

Ví dụ 244

N-[(5-Clo-6-{[(2S)-4-(xyanometyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 244A

(S)-tert-Butyl 2-((3-clo-5-sulfamoylpyridin-2-yloxy)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (S)-tert-butyl 2-(hydroxymetyl)-morpholin-4-carboxylat thay cho tetrahydro-2H-pyran-4-yl-metanol và hợp chất thu được từ ví dụ 40A thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 24A.

Ví dụ 244B

(S)-5-Clo-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 244A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 113A trong ví dụ 134A.

Ví dụ 244C

(S)-5-Clo-6-((4-(xyanometyl)morpholin-2-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 244B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 134A và 2-bromoaxetonitril thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 244D

N-[(5-Clo-6-{[(2S)-4-(xyanometyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 244C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 12,99 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,55 (dd, 1H),4,43 (dd, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,63 (dt, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,91 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,58 (d, 1H), 2,51-2,44 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 245

N-[(5-Clo-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 245A

(S)-5-Clo-6-((4-(2-(dimetylamino)axetyl)morpholin-2-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 244B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 134A và 2-(dimetylamino)axetyl clorua hydroclorua thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 245B

N-[(5-Clo-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 245A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,00 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,11 (t, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,85-4,46 (m, 3H),4,45-3,87 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,86 (t, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,27 (m, 8H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 246

N-[(5-Clo-6-{[(2R)-4-(xyanometyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 246A

(R)-tert-Butyl 2-((3-clo-5-sulfamoylpyridin-2-yloxy)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (R)-tert-butyl 2-(hydroxymetyl)-morpholin-4-carboxylat thay cho tetrahydro-2H-pyran-4-yl-metanol và hợp chất thu được từ ví dụ 40A thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 24A.

Ví dụ 246B

(R)-5-Clo-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 246A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 113A trong ví dụ 134A.

Ví dụ 246C

(R)-5-Clo-6-((4-(xyanometyl)morpholin-2-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 246B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 134A và 2-bromoaxetonitril thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 246D

N-[(5-Clo-6-{[(2R)-4-(xyanometyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 246C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 12,99 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,55 (dd, 1H),4,43 (dd, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,63 (dt, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,91 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,58 (d, 1H), 2,51-2,44 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 247

N-[(5-Clo-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 247A

(R)-5-Clo-6-((4-(2-(dimetylamino)axetyl)morpholin-2-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 246B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 134A và 2-(dimetylamino)axetyl clorua hydroclorua thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 247B

N-[(5-Clo-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 247A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,00 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,11 (t, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,85-4,46 (m, 3H),4,45-3,87 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,86 (t, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,27 (m, 8H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 248

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-flo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 248A

5-Bromo-3-flo-2-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 5-bromo-2,3-diflopyridin thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và hợp chất thu được từ ví dụ 37C thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 248B

tert-Butyl 5-flo-6-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-ylcarbamat

Hợp chất thu được từ ví dụ 248A (0,308g), tert-butyl carbamat (0,141g), paladi(II) axetat (0,011g), Xantphos (0,043g) và xesi cacbonat (0,489g) được kết hợp với dioxan (5,0ml) trong lọ dung tích 20ml có thanh khuấy từ. Lọ phản ứng được sục nitơ, đậy nắp và khuấy ở 100°C qua đêm. Paladi(II) axetat (0,011g), Xantphos (0,043g) và tert-butyl carbamat (0,141g) được bổ sung vào và việc gia nhiệt được tiếp tục ở 100°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng lạnh được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Phần cô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 7-25% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải.

Ví dụ 248C

5-Flo-6-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonyl clorua

Trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, thionyl clorua (1,563ml) được bổ sung nhỏ giọt trong 20 phút vào nước (9ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 12 giờ để tạo ra dung dịch chứa SO_2. Một cách riêng rẽ, hợp chất thu được từ ví dụ 248B (0,295g) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm 1,4-dioxan (3,2ml) và HCl đậm đặc (8ml) ở 0°C. Sau khi khuấy trộn trong 15 phút, dung dịch chứa natri nitrit (0,065g) trong nước (2ml) được bổ sung nhỏ giọt và việc khuấy trộn được tiếp tục ở 0°C trong 3 giờ. Đồng (I) clorua (0,042g) và sau đó dung dịch chứa chất được diazo hóa vừa mới điều chế được bổ sung lần lượt vào dung dịch chứa SO_2 được điều chế trên đây. Dung dịch tạo ra được khuấy trong 30 phút và sau đó chiết bằng etyl axetat (2 x 125ml). Phần chiết thu gom được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Phần cô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 5% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải.

Ví dụ 248D

5-Flo-6-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 248C (0,08g) trong isopropanol (2ml) ở 0°C được xử lý bằng amoni hydroxit (1,697ml), khuấy qua đêm và sau đó cô đến khô. Chất rắn thu được được tạo huyền phù đặc trong nước, lọc, rửa bằng nước và làm khô trong chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 248E

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-flo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 248D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,05 (s, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 250

N-({5-Clo-6-[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)-2-metylpropoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 250A

5-Clo-6-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (3-metyloxetan-3-yl)metanol thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol và hợp chất thu được từ ví dụ 40A thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 24A.

Ví dụ 250B

N-({5-Clo-6-[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)-2-metylpropoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 250A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,05 (s, 1H), 9,22 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,66 (t, 2H), 7,43 - 7,46 (m, 2H), 7,04 - 7,09 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,45 - 6,54 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,81 - 3,84 (m, 2H), 3,74 (d, 2H), 3,03 - 3,11 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,10 - 2,17 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 251

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 251A

5-Bromo-6-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol và 5-bromo-6-clopyridin-3-sulfonamit thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 24A.

Ví dụ 251B

6-((4-Flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Huyền phù chứa 5-bromo-6-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit (200mg) và xyclohexen (0,549ml) trong etyl axetat (10ml) được bổ sung 10% paladi trên than (57,6mg). Huyền phù được khuấy trong 60 phút ở 120°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh đảo pha (C18, 150g, 10%-100% axetonitril/H_2O/axit trifloaxetic 0,1%).

Ví dụ 251C

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 251B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,06 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,66 - 7,70 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,50 (d, 2H), 3,81 - 3,89 (m, 2H), 3,70 - 3,81 (m, 2H), 3,02 - 3,12 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,10 - 2,18 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,77 - 1,94 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 252

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(1,3-diflopropan-2-yl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 252A

tert-Butyl (4-(1,3-diflopropan-2-yl)morpholin-2-yl)metylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1,3-diflopropan-2-on thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và tert-butyl morpholin-2-ylmetylcarbamat thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 252B

(4-(1,3-Diflopropan-2-yl)morpholin-2-yl)metanamin

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 252A (538mg) trong dioxan (4ml) được xử lý bằng dung dịch HCl 4,0M trong dioxan (1,8ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 252C

4-((4-(1,3-Diflopropan-2-yl)morpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 252B thay cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 252D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(1,3-diflopropan-2-yl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 252C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F và hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,64 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,69 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,07 (br s, 4H), 2,91 (d, 1H), 2,74 (m, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,20 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,95 (br s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 253

N-[(5-Clo-6-{[1-(xyanometyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 253A

tert-Butyl 4-((3-clo-5-sulfamoylpyridin-2-yloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng tert-butyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat thay cho tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol và

hợp chất thu được từ ví dụ 40A thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 24A.

Ví dụ 253B

5-Clo-6-(piperidin-4-ylmetoxy)pyridin-3-sulfonamit diaxit trifloaxetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 253A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 39A trong ví dụ 39B.

Ví dụ 253C

5-Clo-6-((1-(xyanometyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 253B (0,061g), 2-cloaxetonitril (0,017g), natri cacbonat (0,025g) và N,N-dimetylformamit (1ml) được kết hợp trong lọ dung tích 4ml và gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng lạnh được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Phần cô được sắc ký trên silicagel, sử dụng 2-10% metanol trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải.

Ví dụ 253D

N-[(5-Clo-6-{[1-(xyanometyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 253C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (400MHz, pyridin-d_5) δ 13,04 (s, 1H), 9,14 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,66 (t, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,50 (m, 2H), 4,18 (d, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,77 (m, 4H), 2,24 (m, 4H), 2,13 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,41 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 254

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 254A

(R)-tert-Butyl 3-(2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)pyrolidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (R)-tert-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat thay cho 1-(tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 254B

(R)-3-Nitro-4-(pyrolidin-3-ylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 254A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 113A trong ví dụ 134A.

Ví dụ 254C

(R)-4-(1-(2-(2-Metoxyetoxy)etyl)pyrolidin-3-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa (R)-3-nitro-4-(pyrolidin-3-ylamino)benzensulfonamit (440mg) trong N,N-dimetylformamit (10ml) được bổ sung natri cacbonat (132mg) và 1-bromo-2-(2-metoxyetoxy)etan (0,155ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 18 giờ và sau khi xử lý trong nước, sản phẩm thô được tinh chế trên silicagel có sử dụng 2,5 - 10% metanol trong gradien metylen clorua để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 254D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl-oxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 254C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. 1H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 12,96 (m, 1H), 9,25 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (t, 1H) 7,64 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 5,26 (br s, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,89 - 2,81 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,75 - 2,66 (m, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,24 - 2,18 (m, 1H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 255

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-dimetylglyxyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 255A

(R)-4-(1-(2-(Dimetylamino)axetyl)pyrolidin-3-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2-(dimetylamino)axetyl clorua, axit clohydric thay cho 1-bromo-2-(2-metoxyetoxy)etan trong ví dụ 254C, ngoại trừ hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ.

Ví dụ 255B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-dimetylglyxyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 255A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin - d_5) δ 13,01 (d, 1H), 9,26 (m, 1H), 8,46 - 8,33 (m, 3H), 8,14 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,01 – 6,89 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 5,32 (br s, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 1H), 4,05- 3,95 (m, 1H), 3,82 - 3,62 (m, 3H), 3,27 - 3,15 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,34 (2, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30 - 2,20 (m, 3H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,87 - 1,81 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 256

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-yl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 256A

tert-Butyl 3-(2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)azetidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng tert-butyl 3-aminoazetidin-1-carboxylat thay cho 4-metylpiperazin-1-amin dihydroclorua trong ví dụ 6A.

Ví dụ 256B

4-(Azetidin-3-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 256A thay cho (S)-1-tert-butyl 2-metyl 4,4-diflopyrolidin-1,2-dicarboxylat trong ví dụ 168A.

Ví dụ 256C

3-Nitro-4-(1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-ylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 256B thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và 3-oxetanon thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 256D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-yl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 256C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,04 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 4,66 (t, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,71 (m, 3H), 3,12 (dd, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,14 (t, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 257

N-[(5-Clo-6-{[1-(xyanometyl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 257A

tert-Butyl 4-((3-clo-5-sulfamoylpyridin-2-yloxy)metyl)-4-flopiperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 126A thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol và hợp chất thu được từ ví dụ 40A thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 24A.

Ví dụ 257B

5-Clo-6-((4-flopiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit diaxit trifloaxetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 257A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 39A trong ví dụ 39B.

Ví dụ 257C

5-Clo-6-((1-(xyanometyl)-4-flopiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 257B (0,166g) trong axetonitril (3ml) được xử lý bằng 2-cloaxetonitril (0,027g) và natri cacbonat (0,064g), gia nhiệt ở 60°C qua đêm, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và sắc ký trên silicagel, sử dụng từ 0 đến 3% metanol trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải. Chất rắn thu được được tạo huyền phù đặc trong nước, lọc, rửa bằng nước và dietyl ete, và làm khô trong lò chân không ở 80°C.

Ví dụ 257D

N-[(5-Clo-6-{[1-(xyanometyl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 257C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (400MHz, pyridin-d_5) δ 13,05 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,50 (m, 2H), 4,49 (d, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,26 (t, 2H), 2,13 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,39 (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)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 258A

(S)-tert-Butyl 2-(tosyloxymetyl)morpholin-4-carboxylat

Dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-(hydroxymetyl)morpholin-4-carboxylat (1g) trong diclometan (50ml) được bổ sung trietylamin (1,604ml) và 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (1,097g). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong môi trường nitơ trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metylen clorua (50ml) và nước muối (100ml). Lớp nước muối được chiết bằng metylen clorua (75ml). Phần hữu cơ thu gom được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien 15-65 % etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 258B

(S)-tert-Butyl 2-(azidometyl)morpholin-4-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 258A (1,66g) và natri azit (0,581g) trong N,N-dimetylformamit khan (10ml) được khuấy ở 90°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được làm nguội và cô đến khô. Bã được hấp thụ trong dung dịch natri cacbonat 5% trong nước và chiết bằng metylen clorua. Dung dịch hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô để tạo ra chất rắn.

Ví dụ 258C

(R)-tert-Butyl 2-(aminometyl)morpholin-4-carboxylat

Thu được hợp chất này bằng cách hydro hóa hợp chất thu được từ ví dụ 258B dưới áp suất hydro bằng 60psi (414kPa) trên 10% paladi trên than trong metanol trong 24 giờ, tiếp đó là lọc và làm bay hơi dung môi.

Ví dụ 258D

(R)-tert-Butyl 2-((2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 258C thay cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 258E

(S)-4-(Morpholin-2-ylmetylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 258D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 113A trong ví dụ 134A.

Ví dụ 258F

(R)-4-((4-(2-(Dimetylamino)axetyl)morpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 258E thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 134A và 2-(dimetylamino)axetyl clorua hydroclorua thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 258G

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 258F thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,00 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,87 (bs, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,95-3,76 (m, 2H),3,60-3,40 (m, 3H),3,32 (dd, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,23 (s, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 259

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 259A

(R)-tert-Butyl 2-(tosyloxymetyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (R)-tert-butyl 2-(hydroxymetyl)morpholin-4-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(hydroxymetyl)morpholin-4-carboxylat trong ví dụ 258A.

Ví dụ 259B

(R)-tert-Butyl 2-(azidometyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 259A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 258A trong ví dụ 258B.

Ví dụ 259C

(S)-tert-Butyl 2-(aminometyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 259B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 258B trong ví dụ 258C.

Ví dụ 259D

(S)-tert-Butyl 2-((2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 259C thay cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 259E

(R)-4-(Morpholin-2-ylmetylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 259D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 113A trong ví dụ 134A.

Ví dụ 259F

(S)-4-((4-(2-(Dimetylamino)axetyl)morpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 259E thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 134A và 2-(dimetylamino)axetyl clorua hydroclorua thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 259G

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 259F thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,00 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,87 (bs, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,95-3,76 (m, 2H),3,60-3,40 (m, 3H),3,32 (dd, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,23 (s, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 260

N-[(5-Clo-6-{[1-(N,N-dimetylglyxyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 260A

5-Clo-6-((1-(2-(dimetylamino)axetyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 253B (0,061g), 2-(dimetylamino)axetyl clorua, axit clohydric (0,061g), và natri cacbonat (0,032g) được kết hợp trong lọ dung tích 4ml với N,N-dimetylformamit (2ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 ngày. 2-(Dimetylamino)axetyl clorua, axit clohydric (0,037g), natri cacbonat (0,032g) và N,N-dimetylformamit (1ml) được bổ sung vào và việc khuấy trộn được tiếp tục trong 24 giờ. 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, sử dụng từ 0 đến 20% metanol trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải.

Ví dụ 260B

N-[(5-Clo-6-{[1-(N,N-dimetylglyxyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 260A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, pyridin-d_5) δ 12,91 (s, 1H), 9,16 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,15 (m, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,29 (m, 6H), 2,26 (m, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 261

N-[(5-Clo-6-{[(3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 261A

(R)-tert-Butyl 3-(3-clo-5-sulfamoylpyridin-2-yloxy)pyrolidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 40A thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và (R)-tert-butyl 3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 261B

(R)-5-Clo-6-(pyrolidin-3-yloxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 261A thay cho tert-butyl (4-(1,3-diflopropan-2-yl)morpholin-2-yl)metylcarbamat trong ví dụ 252B.

Ví dụ 261C

(R)-5-Clo-6-(1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yloxy)pyridin-3-sulfonamit

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 261B (353mg), 1,1-diflo-2-iodoetan (268mg), natri cacbonat (283mg) trong N,N-dimetylformamit (10ml) được gia nhiệt 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, nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Bã được cho lên cột silicagel và rửa giải bằng cách

sử dụng gradien từ 0,5 đến 3% metanol trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 261D

N-[(5-Co-6-{[(3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 261C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,55 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,25-5,97 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 2,98 (m, 6H), 2,86 (m, 6H), 2,55 (m, 2H), 2,24 (m, 7 H), 1,96 (s, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H)

Ví dụ 262

4-(4-{[2-(4-Cophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(xyanometyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 262A

(R)-4-(1-(Xyanometyl)pyrolidin-3-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2-bromoaxetonitril thay cho 1-bromo-2-(2-metoxyetoxy)etan trong ví dụ 254C.

Ví dụ 262B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(xyanometyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 262A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. 1H NMR (400MHz, pyridin - d_5) δ 13,03 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 5,15 (br s, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,89 (s, 2H),

3,07 (m, 4H), 2,93 - 2,86 (m, 2H), 2,80 - 2,77 (m, 3H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,75 - 1,68 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (m, 6H).

Ví dụ 263

4-{4-[(4'-Clobiphenyl-2-yl)metyl]-4-metoxypiperidin-1-yl}-N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 263A

tert-Butyl 1-oxa-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxylat

Natri hydrua (6,63g, 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào trimetylsulfoxoni iodua (36,5g) trong dimetyl sulfoxit (150ml) và tetrahydrofuran (150ml), và khuấy trong 30 phút. tert-Butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (25,4g) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (800ml) và chiết ba lần bằng ete. Phần chiết thu gom được rửa ba lần bằng nước, và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế.

Ví dụ 263B

tert-Butyl 4-(2-(benzyloxy)benzyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat

(2-(Benzyloxy)phenyl)magie bromua (33,8ml, 1M) được bổ sung dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 263A (6,0g) và CuI (1,07g) trong tetrahydrofuran (220ml) ở 0°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch đệm có độ pH=7 (20ml), chiết hai lần bằng ete, và phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 2-20% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 263C

tert-Butyl 4-hydroxy-4-(2-hydroxybenzyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất thu được từ ví dụ 263B (11,5g) và metanol (120ml) được cho vào niken Raney (1,150g) trong bình SS dung tích 250ml và khuấy trong 1 giờ dưới áp suất hydro bằng 30psi (198kPa) . Hỗn hợp được lọc qua màng nilông và dung dịch này được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 263D

tert-Butyl 4-hydroxy-4-(2-(triflometylsulfonyloxy)benzyl)piperidin-1-carboxylat

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 263C (4,6g), N-phenylbis(triflometansulfonimit) (5,88g), và bazơ Hunig (2,88ml) trong diclometan (100ml) được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp được cô và sắc ký trên silicagel có sử dụng 5-50% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 263E

tert-Butyl 4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 263D (4,3g), axit 4-clophenylboronic (1,84g), K_3PO_4 (2,91g), và [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]diclopaladi(II) (0,36g) trong 2-metyltetrahydrofuran (50ml) được khuấy ở 70°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và tôi bằng nước (50ml), chiết hai lần bằng ete, và phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 5-30% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 263F

tert-Butyl 4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-1-carboxylat

Natri hydrua (0,36g, 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào hợp chất thu được từ ví dụ 263E (4,3g), trong tetrahydrofuran (40ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. Hexametylphosphoramit (5ml) và CH_3I (2,34ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và tôi bằng nước (50ml), chiết hai lần bằng ete, và phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 5-25% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 263G

4-((4'-Clobiphenyl-2-yl)metyl)-4-metoxypiperidin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 263F thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 263H

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-1-yl)benzoat

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 263G (1,4g), hợp chất thu được từ ví dụ 3H (1,06g) và bazơ Hunig (0,75ml) trong dimetylsulfoxit (20ml) được khuấy ở 120°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và tôi bằng nước (200ml), chiết ba lần bằng ete, và phần chiết thu gom được rửa ba lần bằng nước, và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 5-50% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 263I

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 263H thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 3I trong ví dụ 3J.

Ví dụ 263J

4-{4-[(4'-Clobiphenyl-2-yl)metyl]-4-metoxypiperidin-1-yl}-N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 263I thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 96A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,71 (s, 1H), 11,58 (br s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,28 (m, 5H), 7,11 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,54 (d, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,09 (m, 2H).

Ví dụ 264

4-{4-[(4'-Cobiphenyl-2-yl)metyl]-4-metoxypiperidin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 263I thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,71 (s, 1H), 11,40 (br s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,28 (m, 5H), 7,13 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,09 (m, 2H).

Ví dụ 265

4-(4-{[9-(4-Clophenyl)-3-(1,3-diflopropan-2-yl)-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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 265A

Benzyl 4-(piperidin-1-ylmetylen)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa benzyl 4-formylpiperidin-1-carboxylat (12,5g) trong toluen (120ml) được bổ sung piperidin (6,46g). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt đồ hồi lưu trong bẫy Dean-Stark qua đêm. Hỗn hợp sau đó được cô trong chân không và bã được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Ví dụ 265B

Benzyl 9-oxo-3-azaspiro[5,5]undec-7-en-3-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 265A (15,88g) trong etanol (300ml) được bổ sung but-3-enon (3,89g). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Sau đó, axit axetic (30ml) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu lần nữa qua đêm. Hỗn hợp sau đó được cô trong chân không và bã được pha loãng bằng etyl axetat (400ml) và rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc và làm bay hơi dung môi, tinh chế trên cột tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 265C

Benzyl 9-hydroxy-3-azaspiro[5,5]undecan-3-carboxylat

Hợp chất thu được từ ví dụ 265B (21g) và tetrahydrofuran (160ml) được cho vào 5% Pt-C ẩm (3,15g) trong bình chịu áp dung tích 250ml và khuấy trong 1 giờ ở 30psi (198kPa) và nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được lọc qua màng nilông và phần lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 265D

Benzyl 9-oxo-3-azaspiro[5,5]undecan-3-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 265C (8,0g) trong diclometan (200ml) được bổ sung Dess-Martin Periodinan (11,2g). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (400ml) và rửa bằng dung dịch NaPH 2N trong nước, nước, và nước muối. Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4 và lọc, cô dung môi tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Ví dụ 265E

Benzyl 9-clo-8-formyl-3-azaspiro[5,5]undec-8-en-3-carboxylat

Phospho oxyclorua (2,33ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch lạnh (0°C) chứa hợp chất thu được từ ví dụ 265D (7,5g) trong N,N-dimetylformamit (10ml) và diclometan (30ml). Hỗn hợp sau đó được khuấy qua đêm trước khi nó được pha loãng bằng etyl axetat (300ml) và rửa bằng dung dịch natri axetat trong nước, nước (3x), và nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc và cô, sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp ở phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Ví dụ 265F

Benzyl 9-(4-clophenyl)-8-formyl-3-azaspiro[5,5]undec-8-en-3-carboxylat

Hỗn hợp bao gồm axit 4-clophenylboronic (5,94g), hợp chất thu được từ ví dụ 265E (11,01g), paladi(II) axetat (142mg), K_2CO_3 (13,2g) và tetrabutylamoni bromua (10,2g) được bổ sung nước (120ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (400ml) và rửa bằng nước (3x) và nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc và cô, bã được cho lên cột và, rửa giải bằng từ 5 đến 20% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 265G

Benzyl 8-((4-(3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-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 thu được từ ví dụ 15F (1,37g) và hợp chất thu được từ ví dụ 265F (1,65g) trong diclometan (20ml) được bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (1,24g). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (200ml) và rửa bằng dung dịch NaPH 2N trong nước, nước và nước muối. Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4, hỗn hợp được lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 265H

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((9-(4-clophenyl)-3-azaspiro[5,5] undec-8-en-8-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất thu được từ ví dụ 265G (2g) và tetrahydrofuran (10ml) được cho vào 20% $Pd(OH)_2$-C ẩm (0,400g) trong bình chịu áp dung tích 50ml và khuấy trong 16 giờ ở 30psi (198kPa) và nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được lọc qua màng nilông và làm bay hơi dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 265I

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-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)benzoat

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 265H (320mg) trong diclometan (5ml) được bổ sung 1,3-difloaxeton (139mg) và natri triaxetoxyborohydrua (157mg). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (200ml) và rửa bằng dung dịch NaPH 2N trong nước, nước và nước muối. Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4, hỗn hợp được lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 265J

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-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 thu được từ ví dụ 265I (320mg) trong tetrahydrofuran (4ml) và metanol (2 ml) được bổ sung LiOH H_2O (120mg) và dung dịch này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, trung hòa cẩn thận bằng dung

dịch HCl 1N trong nước và chiết bằng diclometan (3x 50ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (25ml), làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 265K

4-(4-{[9-(4-Clophenyl)-3-(1,3-diflopropan-2-yl)-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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 265J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,61 (s, 1H), 8,49 (d, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,20 (m, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,04 (m, 5 H), 2,70 (m, 6H), 2,23 (m, 6H), 2,00 (m, 4H), 1,35 (m, 12 H).

Ví dụ 266

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 266A

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((9-(4-clophenyl)-3-isopropyl-3-azaspiro[5,5]undec-8-en-8-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 265H (320mg) trong diclometan (5ml) được bổ sung axeton (143mg) và natri triaxetoxyborohydrua (157mg). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (200ml) và rửa bằng dung dịch NaPH 2N trong nước, nước và nước muối. Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4, hỗn hợp được lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 266B

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-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 này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 266A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 265I trong ví dụ 265J.

Ví dụ 266C

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 266B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,54 (s, 1H), 8,38 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,39 (m, 4H), 7,09 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,27 (dd, 2H), 3,84 (m, 3H), 3,08 (m, 8 H), 2,71 (s, 3H), 2,15 (m, 8 H), 1,71 (m, 9 H), 1,24 (m, 11 H)

Ví dụ 267

4-(4-{[9-(4-Clophenyl)-3-(1,3-diflopropan-2-yl)-3-azaspiro[5,5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 265J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 40B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,56 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,38 (m, 5 H), 7,07 (m, 3H), 6,64 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,23 (m, 1H), 4,68 (d, 2H), 4,52 (d, 2H), 4,21 (d, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,08 (m, 8 H), 2,71 (m, 6H), 2,10 (m, 12 H), 1,42 (m, 7 H).

Ví dụ 268

4-(4-{[9-(4-Clophenyl)-3-isopropyl-3-azaspiro[5,5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 266B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 40B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,49 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,94 (dd, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (m,

4H), 7,08 (m, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,28 (dd, 2H), 4,18 (d, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,05 (m, 7 H), 2,71 (s, 3H), 2,25 (m, 6H), 2,02 (m, 2H), 1,63 (m, 8 H), 1,30 (m, 9 H).

Ví dụ 269

N-({5-Clo-6-[(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 269A

5-Clo-6-((4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 257B (0,131g) trong N,N-dimetylformamit (3,0ml) được xử lý bằng iodometan (0,043g) và natri cacbonat (0,079g) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 ngày. N,N-Dimetylformamit được loại bỏ trong chân không cao và phần cô được sắc ký trên silicagel được chức hóa bằng amin có sử dụng 0 to 2% metanol trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải.

VÍ DỤ 269B

N-({5-Clo-6-[(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 269A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, pyridin-d_5) δ 13,01 (s, 1H), 9,11 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,49 (d, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,26 (m, 5H), 2,14 (t, 4H), 1,97 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 270

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 270A

5-Clo-6-((1-(2-(dimetylamino)axetyl)-4-flopiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 257B (0,131g), 2-(dimetylamino)axetyl clorua, axit clohydric (0,139g), và natri cacbonat (0,048g) được kết hợp trong lọ phản ứng dung tích 5ml có sử dụng N,N-dimetylformamit (3,0ml) và khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Natri cacbonat (0,048g) được bổ sung, tiếp đó là 2-(dimetylamino)axetyl clorua, axit clohydric (0,139g) và việc khuấy trộn được tiếp tục qua đêm thứ hai. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không cao, tạo huyền phù đặc trong CH_2Cl_2, lọc, cô và sắc ký trên silicagel được chức hóa bằng amin có sử dụng 0 đến 4% metanol trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải.

VÍ DỤ 270B

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 270A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,04 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,52 (dd, 2H), 4,07 (d, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,26 (t, 2H), 2,14 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 271

4-{4-[(4'-Clobiphenyl-2-yl)metyl]-4-flopiperidin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 271A

tert-Butyl 4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)-4-flopiperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 263E (2,0g) và dietylaminolưu huỳnh triflorua (1,39ml) trong diclometan (40ml) được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (30ml), chiết hai lần bằng ete, và phần chiết thu gom

được rửa bằng nước, và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel using 5% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 271B

4-((4'-Clobiphenyl-2-yl)metyl)-4-flopiperidin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 271A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 271C

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)-4-flopiperidin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 271B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 263G trong ví dụ 263H.

Ví dụ 271D

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)-4-flopiperidin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 271C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 3I trong ví dụ 3J.

Ví dụ 271E

4-{4-[(4'-Clobiphenyl-2-yl)metyl]-4-flopiperidin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 271D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E, ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,66 (s, 1H), 11,46 (br s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 7,28 (m, 5H), 7,14 (m, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,31 (m, 9H), 2,95 (d, 2H), 2,81 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

Ví dụ 272

4-{4-[(4'-Clobiphenyl-2-yl)metyl]-4-flopiperidin-1-yl}-N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 271D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 96A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 11,64 (br s, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,43 (m, 3H), 7,28 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,54 (d, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,95 (d, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,85 (m, 2H).

Ví dụ 273

4-(4-{[9-(4-Clophenyl)-3-isopropyl-3-azaspiro[5,5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-(triflometyl)phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 266B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 42A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,57 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,08 (d, 2H), 6,62 (dd, 2H), 6,35 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,82 (m, 3H), 3,06 (m, 9 H), 2,72 (m, 3H), 2,25 (m, 8 H), 2,09 (m, 2H), 1,56 (m, 9 H), 1,20 (m, 10 H).

Ví dụ 274

N-[(5-Clo-6-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 274A

(R)-5-Clo-6-(1-(3-flo-2-(flometyl)propyl)pyrolidin-3-yloxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1,3-diflopropan-2-on thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất thu được từ ví dụ 261B thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 274B

N-[(5-Clo-6-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 274A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,52 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,31 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,65 (t, 2H), 4,53 (t, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,94 (m, 5 H), 2,75 (s, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,23 (m, 7 H), 1,96 (s, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 275

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)etoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 275A

3-(2-(Benzyloxy)etoxy)tetrahydrofuran

Tetrahydrofuran-3-ol (0,881g) trong tetrahydrofuran (15ml) được xử lý bằng dung dịch natri hydrua 60% (0,8g). Sau 10 phút, ((2-bromoetoxy)metyl)benzen (3,23g) được bổ sung vào. Dung dịch được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được tách ra, và được chiết bằng 2 lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat: hexan (1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 275B

2-(Tetrahydrofuran-3-yloxy)etanol

Hợp chất thu được từ ví dụ 275A (0,85g) và 5% paladi trên than (0,1g) trong etanol (10ml) được xử lý bằng bóng hydro. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Chất rắn được lọc ra, và phần lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 275C

3-Nitro-4-(2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)etoxy)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 275B thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 275D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)etoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 275C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,33-4,35 (m, 2H), 4,18-4,21 (m, 1H), 3,62-3,67 (m, 4H), 3,09 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,26 (s, 2H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,85-1,94 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 276

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-xyanoxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 276A

trans-4-(Aminometyl)xyclohexancacbonitril

Dung dịch chứa tert-butyl (trans-4-(xyanometyl)xyclohexyl)metylcarbamat (500mg) trong diclometan (10ml) được bổ sung từ từ axit trifloaxetic (2ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 1 giờ và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 276B

4-((trans-4-Xyanoxyclohexyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hỗn hợp bao gồm 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (347mg) và hợp chất thu được từ ví dụ 276A (300mg) trong tetrahydrofuran (20ml) được xử lý bằng trietylamin (1,4ml) qua đêm và cô. Bã được nghiền với etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 276C

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-xyanoxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 276B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,01 - 7,09 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,57 - 2,68 (m, 1H), 2,17 (d, 6H), 1,92 - 2,06 (m, 4H), 1,78 (d, 2H), 1,66 (s, 1H), 1,35 - 1,53 (m, 4H), 0,96 - 1,10 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 277

N-[(5-Clo-6-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 277A

Metyl 4,4-dimetyl-2-(triflometylsulfonyloxy)xyclohex-1-encarboxylat

Huyền phù chứa NaH rửa bằng hexan (17g) trong diclometan (700ml) được bổ sung 5,5-dimetyl-2-metoxycacbonylxyclohexanon (38,5g) nhỏ giọt ở 0°C. Sau khi khuấy trộn trong 30 phút, hỗn hợp được làm lạnh tới -78°C và anhydrit triflometansulfonic (40ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 24 giờ. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 277B

Metyl 2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-encarboxylat

Hợp chất thu được từ ví dụ 277A (62,15g), axit 4-clophenylboronic (32,24g), CsF (64g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (2g) trong dimetoxyetan/metanol (2:1, 600ml) được gia nhiệt đến 70^0C trong 24 giờ. Hỗn hợp được cô. Ete (4x 200ml) được bổ sung vào và hỗn hợp được lọc. Dung dịch ete thu gom được cô để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 277C

(2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metanol

Hỗn hợp bao gồm $LiBH_4$ (13g), hợp chất thu được từ ví dụ 277B (53,8g) và ete (400ml), được bổ sung vào metanol (25ml) từ từ bằng xy lanh. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch HCl 1N kết hợp làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và chiết bằng ete (3x 100ml). Phần chiết được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel, sử dụng 0-30% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 277D

tert-Butyl 4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Mesyl Clorua (7,5ml) được bổ sung qua xylanh vào hợp chất thu được từ ví dụ 277C (29,3g) và trietylamin (30ml) trong CH_2Cl_2 (500ml) ở 0^0C, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 phút. N-t-Butoxycacbonylpiperazin (25g) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Huyền phù được rửa bằng nước muối, làm khô, (Na_2SO_4), lọc, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 10-20% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 277E

1-((2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin

Hợp chất thu được từ ví dụ 277D (1g) được khuấy trong diclometan (10ml), axit trifloaxetic (10ml), và trietylsilan (1ml) trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô, hấp thụ trong hỗn hợp bao gồm diclometan (100ml) và dung dịch Na_2CO_3 bão hòa trong nước (20ml) và khuấy trong 10 phút. Các lớp được tách ra, và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 277F

5-Bromo-1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

Hỗn hợp bao gồm 5-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (15,4g) trong tetrahydrofuran (250ml) được bổ sung dung dịch lithi hexametyldisilazit 1M trong tetrahydrofuran (86ml), và sau 10 phút, TIPS-Cl (triisopropylclosilan) (18,2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ete, và dung dịch tạo ra được rửa hai lần bằng nước. Phần chiết được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 10% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 277G

1-(Triisopropylsilyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-ol

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 277F (24,3g) trong tetrahydrofuran (500ml) ở -78^{0}C được bổ sung vào dung dịch BuLi 2,5M (30,3ml). Sau 2 phút, trimetylborat (11,5ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp được để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, chiết 3 lần bằng etyl axetat, và phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối và cô. Sản phẩm thô được hấp thụ trong tetrahydrofuran (200ml) ở 0^{0}C, và dung dịch NaOH 1M (69ml) được bổ sung vào, tiếp đó là dung dịch H_2O_2 30% (8,43ml), và dung dịch này được khuấy trong 1 giờ. $Na_2S_2O_3$ (10g) được bổ sung vào, và độ pH được điều chỉnh tới 4-5 bằng HCl đậm đặc và NaH_2PO_4 rắn. Dung dịch được chiết 2 lần bằng etyl axetat, và phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 5-25% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 277H

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-flobenzoat

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 277G (8,5g), metyl 2,4-diflobenzoat (7,05g), và K_3PO_4 (9,32g) trong diglym (40ml) ở 115^{0}C được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng ete (600ml), và rửa 2 lần bằng nước, và nước muối, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 2-50% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 277I

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 277H (1,55g), hợp chất thu được từ ví dụ 277E (2,42g), và HK_2PO_4 (1,42g) trong dimetylsulfoxit (20ml) ở 135^0C được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng ete (400ml), và rửa ba lần bằng dung dịch NaOH 1M, và nước muối, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 10-50% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 277J

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất thu được từ ví dụ 277I (200mg) trong dioxan (10ml) và dung dịch NaOH 1M (6ml) ở 50^0C được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, cho vào dung dịch NaH_2PO_4, và chiết 3 lần bằng etyl axetat. Phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối, và cô để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 277K

5,6-Diclopyridin-3-sulfonamit

Dung dịch chứa 5,6-diclopyridin-3-sulfonyl clorua (32,16g) trong rượu isopropylic (300ml) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch NH_4OH 30% trong nước (50,8ml). Sau khi khuấy trộn qua đêm, dung môi được giảm xuống còn 1/3 thể tích ban đầu. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat bổ sung. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Bã được sắc ký trên silicagel. Sau đó, chất thu được được tạo huyền phù đặc trong etyl axetat/hexan (1:9), lọc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 277L

tert-Butyl 4-flo-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat

1-Tert-butyl 4-etyl 4-flopiperidin-1,4-dicarboxylat (1,0g) trong tetrahydrofuran (5ml) được xử lý bằng dung dịch $LiAlH_4$ 1,0N trong tetrahydrofuran (2,54ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước (0,6ml) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng, tiếp đó là dung dịch NaOH 2N (0,2ml). Hỗn

hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ nữa. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc qua đất chứa tảo silic và rửa bằng etyl axetat. Phần lọc được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 277M

tert-Butyl 4-((3-clo-5-sulfamoylpyridin-2-yloxy)metyl)-4-flopiperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 277L (1g) trong tetrahydrofuran (15ml) được bổ sung NaH (huyền phù 60% trong dầu khoáng, 685mg), và dung dịch được khuấy trong 10 phút. Hợp chất thu được từ ví dụ 227K (1g) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước, trung hòa bằng dung dịch HCl 10%, và chiết 3 lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 30% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 277N

5-Clo-6-((4-flopiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit diaxit trifloaxetic

Hợp chất thu được từ ví dụ 277M (13ml) được xử lý bằng axit trifloaxetic (2,363ml), khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ, cô và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 277O

5-Clo-6-((4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 277N (0,088g) và oxetan-3-on (0,014g) được kết hợp trong diclometan (2,0ml) và dimetylformamit (1,0ml) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 45 phút. Natri triaxetoxyborohydrua (0,064g) được bổ sung từng phần. Việc khuấy trộn được tiếp tục qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Oxetan-3-on bổ sung (0,014g) được bổ sung vào và việc khuấy trộn được tiếp tục trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường trước khi một lượng natri triaxetoxyborohydrua nữa (0,064g) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 72 giờ ở nhiệt độ môi trường, cô, sắc ký trên silicagel có sử dụng từ 0 đến 5% metanol trong diclometan làm dung môi rửa giải, và làm khô trong lò chân không ở 80 °C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 277P

N-[(5-Clo-6-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 277J (0,063g), hợp chất thu được từ ví dụ 277O (0,042g), 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit hydroclorua (0,032g), và 4-dimetylaminopyridin (0,027g) được kết hợp trong lọ dung tích 4ml với diclometan (1,0ml) và khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được sắc ký trực tiếp mà không cần xử lý trong nước trên silicagel có sử dụng 0-4% metanol trong diclometan làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn chứa sản phẩm cần thiết được cô, tạo huyền phù đặc trong axetonitril, cô và làm khô qua đêm trong lò chân không ở 80°C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,05 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,51 (m, 2H), 4,63 (m, 4H), 4,53 (d, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 2,06 (t, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 278

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 278A

5-Bromo-6-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etanol thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 36B.

Ví dụ 278B

5-Xyano-6-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 278A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 36B trong ví dụ 36C.

Ví dụ 278C

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 278B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,60 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,34 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,47 (d, 2H), 3,80-3,84 (m, 2H), 3,24-3,28 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,16 (s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,61-1,71 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 1,21-1,25 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 279

4-(4-{[2-(4-Cophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(3-furylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 279A

4-(Furan-3-ylmetoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng furan-3-ylmetanol thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 279B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(3-furylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 279A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,03-8,06 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,51-7,53 (m, 4H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,04-7,06 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,15-2,32 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 280

N-[(5-Clo-6-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 280A

(R)-tert-Butyl 3-((3-clo-5-sulfamoylpyridin-2-yloxy)metyl)pyrolidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 40A thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và (R)-tert-butyl 3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 280B

(R)-5-Clo-6-(pyrolidin-3-ylmetoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 280A thay cho tert-butyl (4-(1,3-diflopropan-2-yl)morpholin-2-yl)metylcarbamat trong ví dụ 252B.

Ví dụ 280C

(R)-5-Clo-6-((1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1,3-diflopropan-2-on thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất thu được từ ví dụ 280B thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 280D

N-[(5-Clo-6-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 280C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,57 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,33 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,65 (d, 2H), 4,53 (dd, 2H), 2,92 (m, 8 H), 2,75 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,96 (m, 4H), 1,53 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,89 (s, 6H).

Ví dụ 281

N-[(5-Clo-6-{[(3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 281A

(R)-5-Clo-6-((1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 280B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 261B trong ví dụ 261C.

Ví dụ 281B

N-[(5-Clo-6-{[(3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 281A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,59 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 3,06 (s, 4H), 2,84 (m, 6H), 2,63 (m, 4H), 2,20 (m, 6H), 1,94 (m, 3H), 1,53 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ví dụ 282

N-[(5-Clo-6-{[1-(1,3-diflopropan-2-yl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 282A

5-Clo-6-((1-(1,3-diflopropan-2-yl)-4-flopiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 257B (0,088g) và 1,3-diflopropan-2-on (0,028g) được kết hợp trong diclometan (2ml) và N,N-dimetylformamit (0,500ml) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 45 phút. Natri triaxetoxyborohydrua (0,064g) được bổ sung từng phần và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. 1,3-Diflopropan-2-on (0,028g) được bổ sung vào, sau 30 phút bổ sung một lượng natri

triaxetoxyborohydrua nữa (0,064g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 72 giờ. 1,3-Diflopropan-2-on bổ sung (0,028g) lại được bổ sung vào, sau 30 phút bổ sung một lượng natri triaxetoxyborohydrua nữa (0,064g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. 1,3-Diflopropan-2-on bổ sung (0,028g) lại được bổ sung vào, sau 30 phút bổ sung một lượng natri triaxetoxyborohydrua nữa (0,064g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không cao để loại bỏ N,N-dimetylformamit và sau đó sắc ký trên silicagel có sử dụng từ 0 đến 4% metanol trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải.

Ví dụ 282B

N-[(5-Clo-6-{[1-(1,3-diflopropan-2-yl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 282A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, pyridin-d_5) δ 13,05 (s, 1H), 9,12 (t, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,50 (m, 2H), 4,77 (dd, 1H), 4,65 (dd, 1H), 4,52 (dd, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,93 (t, 1H), 2,80 (m, 5H), 2,52 (m, 1H), 2,26 (t, 2H), 2,13 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 283

N-({3-Clo-4-[(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 283A

3-Clo-4-((4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy)benzensulfonamit

Dung dịch chứa (4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metanol (0,265g) trong tetrahydrofuran (2ml) được bổ sung natri hydrua (0,288g). Sau 15 phút, 3-clo-4-flobenzensulfonamit (0,377g) được bổ sung dưới dạng dung dịch trong tetrahydrofuran (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ, tôi bằng nước (5ml), điều chỉnh tới

độ pH~7 bằng dung dịch HCl 1N trong nước, và chiết bằng diclometan (2 x 25ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (25ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô. Sắc ký trên silicagel (Reveleris 40g), rửa giải bằng gradien từ 0,1% đến 10% metanol chứa 2N NH_3/diclometan trong 30 phút tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 283B

N-({3-Clo-4-[(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 283A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit- d_6) δ 11,60 (s, 1H), 10,68 – 9,84 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,50 – 7,38 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 3H), 6,64 (dd, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,23 (d, 2H), 3,03 (s, 6H), 2,71 (m, 4H), 2,07 (m, 12H), 1,38 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 284

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-xyano-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 284A

3-Xyano-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzensulfonamit

Dung dịch chứa (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (0,258g) trong tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung natri hydrua (0,355g) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hợp chất thu được từ ví dụ 52A (0,400g) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được rót vào etyl axetat (50ml) và dung dịch HCl 1N trong nước (35ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (35ml) làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký trên silicagel (Reveleris 40g), rửa giải bằng gradien từ 10% đến 100% etyl axetat/hexan trong 30 phút tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 284B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-xyano-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 284A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit- d_6) δ 11,69 (s, 1H), 11,60 - 11,16 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 - 8,01 (m, 2H), 7,58 - 7,46 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,4, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,89 (d, 2H), 3,37 (d, 4H), 3,09 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,21 (d, 7H), 1,96 (s, 2H), 1,67 (d, 2H), 1,39 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 285

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 285A

5-Clo-6-((1-(2,2-difloetyl)-4-flopiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 257B (0,263g), 1,1-diflo-2-iodoetan (0,23g), và natri cacbonat (0,254g) được kết hợp trong lọ phản ứng dung tích 20ml với N,N-dimetylformamit (6ml) và khuấy ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không cao và sau đó sắc ký trên silicagel có sử dụng từ 0 đến 5% metanol trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải.

Ví dụ 285B

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 285A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, pyridin-d_5) δ 13,05 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,50 (m, 2H), 6,18

(tt, 2H), 4,51 (d, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,80 (m, 6H), 2,60 (td, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,13 (m, 4H), 2,03 (t, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 286

N-({3-Clo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 286A

3-Clo-4-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 37C thay cho (4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metanol trong ví dụ 283A.

Ví dụ 286B

N-({3-Clo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 286A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit- d_6) δ 11,71 (s, 1H), 11,56 - 11,16 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,64 - 7,45 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,78 (d, 2H), 3,61 (dd, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,87 (dd, 6H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 287

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 287A

(4,4-Difloxyclohexyl)metanol

Etyl 4,4-difloxyclohexancarboxylat (1,0g, 5,20mmol) trong dietyl ete (2ml) được bổ sung nhỏ giọt vào lithi nhôm hydrua (0,24g) trong dietyl ete (15ml), và gia

nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 0°C, và nước được bổ sung vào (0,24ml), tiếp đó là dung dịch NaOH 5N trong nước (0,24ml) và nước (0,72ml). Sau đó, Na_2SO_4 và một lượng dietyl ete nữa (40ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, sau đó lọc qua xelit. Sau khi cô, bã được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và Na_2SO_4 được bổ sung vào, và hỗn hợp được lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 287B

5-Clo-6-((4,4-difloxyclohexyl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 40A thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và hợp chất thu được từ ví dụ 287A thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 287C

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 287B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,63 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,07 (br m, 4H), 2,82 (br s, 2H), 2,30 (br m, 4H), 2,16 (br m, 2H), 2,00, 1,95, 1,85 (all m, total 9H), 1,40 (t, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 288

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-{[1-(1,3-diflopropan-2-yl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 288A

5-Nitro-3-(triflometyl)pyridin-2-ol

3-(Triflometyl)pyridin-2-ol (2,3g) được bổ sung vào axit sulfuric đậm đặc (15ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 5 phút. Dung dịch này được bổ

sung nhỏ giọt axit nitric bốc khói (6ml) trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó gia nhiệt ở 50°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (200g), và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat 3 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 này.

Ví dụ 288B

2-Clo-5-nitro-3-(triflometyl)pyridin

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 288A (1,69g), phospho pentaclorua (2,03g), và phosphoryl triclorua (0,97ml) được gia nhiệt ở 90°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, và chiết 3 lần bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 10% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 288C

6-Clo-5-(triflometyl)pyridin-3-amin

Hỗn hợp bao gồm iron (1,5g) và amoni clorua (2,38g) trong nước (40ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Huyền phù này được bổ sung hợp chất thu được từ ví dụ 288B trong metanol (40ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Một lượng sắt nữa (1,8g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ nữa. Chất rắn được lọc ra khỏi hỗn hợp phản ứng, và phần lọc được phân bố giữa 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. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 20% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 288D

6-Clo-5-(triflometyl)pyridin-3-sulfonyl clorua

Trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, thionyl clorua (4ml) được bổ sung nhỏ giọt trong 20 phút vào nước (27ml). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm trong 12 giờ để tạo ra dung dịch chứa SO_2. Một cách riêng rẽ, hợp chất thu được từ ví dụ 288C (1,14g) trong dioxan (5ml) được bổ sung vào HCl đậm đặc (20ml) ở 0°C. Dung dịch được

khuấy trong 5 phút. Huyền phù/dung dịch này được bổ sung vào natri nitrit (0,44g) trong nước (6ml) theo kiểu nhỏ giọt ở 0°C. Dung dịch được khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Trong thời gian này, chất rắn bất kỳ tạo thành được nghiền bằng que thủy tinh để chắc chắn rằng hợp chất thu được từ ví dụ 288C đã phản ứng hoàn toàn. Dung dịch chứa SO_2 được bổ sung vào đồng (I) clorua (0,115g). Sau đó, dung dịch này được bổ sung vào hợp chất thu được từ ví dụ 288C đã 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. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 5% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 288E

6-Clo-5-(triflometyl)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 288D (2,03g) trong dung dịch dioxan (20ml) được làm lạnh tới 0°C. Dung dịch amoni hydroxit được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, tiếp đó là ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại từng phần, và bã được phân bố giữa nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 0-3% metanol trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 288F

tert-Butyl 4-flo-4-((5-sulfamoyl-3-(triflometyl)pyridin-2-yloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 288E thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và hợp chất thu được từ ví dụ 322A thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 288G

6-((4-Flopiperidin-4-yl)metoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 288F thay cho tert-butyl (4-(1,3-diflopropan-2-yl)morpholin-2-yl)metylcarbamat trong ví dụ 252B.

Ví dụ 288H

6-((1-(1,3-Diflopropan-2-yl)-4-flopiperidin-4-yl)metoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1,3-diflopropan-2-on thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất thu được từ ví dụ 288G thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 288I

4-(4-{[2-(4-Cophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-{[1-(1,3-diflopropan-2-yl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 288H thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,50 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,29 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,67 (d, 2H), 4,55 (d, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,06 (m, 5 H), 2,73 (m, 6H), 2,19 (d, 6H), 1,90 (m, 7 H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 289

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-clo-6-[2-(tetrahydrofuran-2-yl)etoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 289A

5-Clo-6-(2-(tetrahydrofuran-2-yl)etoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etanol thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol và hợp chất thu được từ ví dụ 40A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 36A trong ví dụ 36B.

Ví dụ 289B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-clo-6-[2-(tetrahydrofuran-2-yl)etoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 289A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,66 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,50-7,55 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,39-4,51 (m, 4H), 3,87-3,94 (m, 1H), 3,73-3,78 (m, 1H), 3,57-3,62 (m, 1H), 3,11 (s, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,33 (s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,77-2,01 (m, 7H), 1,45-1,54 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 290

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-3-metylpiperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 290A

2-Clo-4,4-dimetylxyclohex-1-encarbaldehyt

Bình đáy tròn dung tích 250ml được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (3,5ml) trong diclometan (30ml). Hỗn hợp được làm lạnh đến -10°C, và phosphoryl triclorua (4ml) được bổ sung nhỏ giọt. Dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và 3,3-dimetylxyclohexanon (5,5ml) được bổ sung vào từ từ. Hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch natri axetat (25g trong 50ml nước) ở 0°C. Lớp nước được chiết bằng ete (3 x 200ml). Lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và làm khô trong chân không.

Ví dụ 290B

2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-encarbaldehyt

Bình đáy tròn dung tích 1 lít được bổ sung hợp chất thu được từ ví dụ 290A (6,8g), axit 4-clophenylboronic (6,5g) và paladi(II) axetat (0,2g) trong nước (100ml) để tạo ra huyền phù. Kali cacbonat (15g) và tetrabutylamoni bromua (10g) được bổ sung vào. Sau khi loại khí sau khi hút chân không và nitơ, hỗn hợp này được khuấy ở 45°C trong 4 giờ. Sau khi lọc qua silicagel, dietyl ete (4x 200ml) được sử dụng để chiết sản phẩm. Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 và lọc. Phần lọc được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic oxit có sử dụng 0-10% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 290C

tert-Butyl 4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)-3-metylpiperazin-1-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-metylpiperazin-1-carboxylat (0,256g) và hợp chất thu được từ ví dụ 290B (0,350g) trong diclometan (2ml) được bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (0,406g) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch $NaHCO_3$ (50ml) và chiết bằng diclometan (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô. Sắc ký trên silicagel (Reveleris 40g), rửa giải bằng gradien từ 0,5% đến 2,5% metanol/diclometan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 290D

1-((2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)-2-metylpiperazin

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 290C (0,298g) và HCl (4,0M trong dioxan, 2ml) được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và cho phân bố giữa diclometan (100ml) và $NaHCO_3$ (100ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 290E

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)-3-metylpiperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 290D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 3E trong ví dụ 3I.

Ví dụ 290F

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)-3-metylpiperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 290E thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 15G trong ví dụ 15H.

Ví dụ 290G

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-3-metylpiperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 290F thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit- d_6) δ 11,66 (s, 1H), 11,54 - 11,30 (m, 1H), 8,62 - 8,53 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,48 (d, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,06 (t, 3H), 6,68 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,84 (d, 2H), 3,23 (s, 4H), 2,75 (s, 4H), 1,64 (s, 8H), 1,62 (d, 2H), 1,42 - 1,17 (m, 6H), 0,92 (s, 6H), 0,87 (s, 3H).

Ví dụ 291

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(xyclopropylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 291A

tert-Butyl 2-xyanoetyl(xyclopropyl)carbamat

Dung dịch chứa 3-(xyclopropylamino)propannitril (5,0g) trong tetrahydrofuran (30ml) được bổ sung di-*tert*-butyl dicacbonat (9,91g) và lượng xúc tác 4-dimetylaminopyridin. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (400ml) và rửa bằng dung dịch HCl 5% trong nước, nước và nước muối. Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4, hỗn hợp được lọc, và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 291B

tert-Butyl 3-aminopropyl(xyclopropyl)carbamat

Hợp chất thu được từ ví dụ 291A (9,75g) và 7M NH_3-metanol (25ml) được cho vào Ra-Ni 2800, huyền phù đặc trong nước (19,50g, 332mmol) trong bình chịu áp dung tích 250ml và khuấy trong 2 giờ ở 30psi (207kPa) và nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được lọc qua màng nilông và làm bay hơi dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 291C

tert-Butyl xyclopropyl(3-(2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)propyl)carbamat

Dung dịch chứa 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (2,5g), và hợp chất thu được từ ví dụ 291B (2,26g) trong dioxan (20ml) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (400ml) và rửa bằng nước và nước muối. Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4, hỗn hợp được lọc, và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 291D

Tert-butyl 3-(4-(N-(2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-nitrophenylamino)propyl(xyclopropyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 291C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G.

Ví dụ 291E

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(xyclopropylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 291D (2,56g) trong diclometan (10ml) được bổ sung axit trifloaxetic(10ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và bã được hòa tan trong diclometan (300ml) và rửa bằng aqueous $NaHCO_3$, nước, và nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi tạo ra sản phẩm thô. Hợp chất nêu ở đề mục này thu được bằng cách hòa tan 200mg sản phẩm thô trong dimetylsulfoxit/metanol (1:1, 10ml) và cho lên Gilson, C18(100A) 250x121,2mm (10 micron), rửa giải bằng 30% axetonitril đến 65% axetonitril trong 40 phút. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,54 (s, 1H), 8,43 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,29 (d, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,96 (m, 6H), 2,73 (m, 2H), 2,22 (m, 7 H), 1,87 (m, 4H), 1,38 (m, 3H), 0,94 (m, 6H), 0,62 (m, 4H).

Ví dụ 292

N-{[5-Clo-6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 292A

5-Clo-6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 40A thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và 2-metoxyetanol thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 292B

N-{[5-Clo-6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 292A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,63 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,52 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,13 (br m, 4H), 2,88 (br s, 2H), 2,34 (br m, 4H), 2,16 (br m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 293

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-flo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 293A

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 5-bromo-2,3-diflopyridin thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 24A.

Ví dụ 293B

tert-Butyl 5-flo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 293A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 248A trong ví dụ 248B.

Ví dụ 293C

5-Flo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonyl clorua

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 293B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 248B trong ví dụ 248C.

Ví dụ 293D

5-Flo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 293C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 248C trong ví dụ 248D.

Ví dụ 293E

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-flo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 293D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, pyridin-d_5) δ 13,07 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,96 (dd, 2H), 3,31 (td, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (m, 3H), 1,58 (dd, 2H), 1,38 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 294

N-[(3-Clo-4-{[1-(metoxyaxetyl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 294A

tert-Butyl 4-((2-clo-4-sulfamoylphenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng *tert*-butyl-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat thay cho (4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metanol trong ví dụ 283A.

Ví dụ 294B

tert-Butyl 4-((4-(N-(2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-clophenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 294A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G.

Ví dụ 294C

2-(1H-Pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-(3-clo-4-(piperidin-4-ylmetoxy)phenylsulfonyl)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 294B (0,286g) trong diclometan (3ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ hỗn hợp phản ứng được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 294D

N-[(3-Clo-4-{[1-(metoxyaxetyl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 294C (0,75g) dưới dạng dung dịch trong diclometan (1ml) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (0,055ml), tiếp đó là 2-metoxyaxetyl clorua (6µl). Sau khi khuấy trộn trong 10 phút hỗn hợp phản ứng được cho lên silicagel (Reveleris 40g) và rửa giải bằng cách sử dụng gradien từ 0,5% đến 3,5% metanol/diclometan trong 30 phút (lưu lượng = 40ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit- d_6) δ 11,71 (s, 1H), 11,55 - 11,24 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 1H), 4,03 (dd, 4H), 3,86 - 3,74 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,07 (s, 5H), 2,77 (s, 3H), 2,30 - 1,92 (m, 9H), 1,77 (s, 2H), 1,31 (d, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 295

N-[(3-Clo-4-{[1-(N,N-dimetylglyxyl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2-(dimetylamino)axetyl clorua thay cho 2-metoxyaxetyl clorua trong ví dụ 294D. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit- d_6) δ 11,58 (s, 1H), 10,35 – 9,94 (m, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,41 – 7,29 (m, 3H), 7,05 (d, 3H), 6,63 (d, 1H), 6,37 – 6,32 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,01 (s, 6H), 2,73 (m, 4H), 2,55 (m, 5H), 2,19 (s, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,38 (s, 4H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 296

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohexyl]metyl}piperidin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 296A

tert-Butyl 4-((4,4-dimetyl-2-oxoxyclohexyl)metyl)piperidin-1-carboxylat

3,3-Dimetylxyclohexanon (5,60ml) được bổ sung vào natri bis(trimetylsilyl)amit (45,3ml, 1M trong tetrahydrofuran), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. tert-Butyl 4-(bromometyl)piperidin-1-carboxylat (11,1g) trong dimetylsulfoxit (30ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, rót vào nước (300ml), chiết ba lần bằng ete, và phần chiết thu gom được rửa ba lần bằng nước, và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng 5-20% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 296B

tert-Btyl 4-((2-(4-clophenyl)-2-hydroxy-4,4-dimetylxyclohexyl)metyl)piperidin-1-carboxylat

(4-Clophenyl)magie bromua (14,1ml, 1M trong ete) được bổ sung vào hợp chất thu được từ ví dụ 296A (3,25g) trong tetrahydrofuran (40ml) ở -78°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút, và sau đó để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng

qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch đệm có độ pH=7 (20ml), chiết hai lần bằng ete, và phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 1-20% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 296C

trans-4-((2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohexyl)metyl)piperidin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 296B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 296D

Trans-metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohexyl)metyl)piperidin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 296C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 263G trong ví dụ 263H.

Ví dụ 296E

Axit trans-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohexyl)metyl)piperidin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 296D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 3I trong ví dụ 3J.

Ví dụ 296F

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohexyl]metyl}piperidin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 296E thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 11,36 (br s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,61 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,38 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,12 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 0,94 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Ví dụ 297

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-{[6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}benzamit

Ví dụ 297A

6-((Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 288E thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 24A.

Ví dụ 297B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-{[6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 297A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,49 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,24 (d, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,00 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,61 (dd, 2H), 1,33 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 298

N-({5-Clo-6-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 298A

6-((Trans-4-(tert-butyldimetylsilyloxy)xyclohexyl)metoxy)-5-clopyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (trans-4-(tert-butyldimetylsilyloxy)xyclohexyl)metanol thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol và hợp chất thu được từ ví dụ 40A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 36A trong ví dụ 36B.

Ví dụ 298B

N-({5-Clo-6-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 298A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và bã được xử lý bằng axit trifloaxetic/diclometan (1:1) trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ, và bã được tinh chế bằng hệ HPLC Gilson điều chế pha đảo có sử dụng cột Phenomenex điều chế (Luna, 5µ, C18(2), 250X21,20mm, 5Å), rửa giải bằng 20-80% axetonitrl trong nước có sử dụng 0,1% axit trifloaxetic để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này,1H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48-7,49 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,53 (t, 1H), 4,18 (d, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,29 (s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,79-1,83 (m, 5H), 1,39 (t, 2H), 1,08-1,13 (m, 5H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 299

4-(4-{[2-(4-Cophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-xyano-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 299A

3-Xyano-4-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 37C thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 284A.

Ví dụ 299B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-xyano-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 299A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz,

dimetylsulfoxit- d_6) δ 11,72 (s, 1H), 10,24 - 9,27 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,63 - 7,46 (m, 3H), 7,45 - 7,31 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,91 - 3,73 (m, 2H), 3,68 - 3,51 (m, 2H), 3,22 - 2,96 (m, 10H), 2,31 - 2,12 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,43 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 300

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({6-[(trans-4-metoxyxyclohexyl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 300A

6-((Trans-4-metoxyxyclohexyl)metoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 288E thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và hợp chất thu được từ ví dụ 121A thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 300B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({6-[(trans-4-metoxyxyclohexyl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 300A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,50 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,05 (d, , 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,03 (m, 5 H), 2,73 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,98 (m, 5 H), 1,80 (m, 3H), 1,39 (t, 2H), 1,09 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 301

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({6-[(cis-4-metoxyxyclohexyl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 301A

6-((cis-4-Metoxyxyclohexyl)metoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 288E thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và hợp chất thu được từ ví dụ 121A thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 301B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({6-[(cis-4-metoxyxyclohexyl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 301A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,49 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,29 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,00 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,80 (m, 3H), 1,50 (dd, 2H), 1,37 (m, 6H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 302

N-({5-Clo-6-[(4,4-diflo-1-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperidin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 302A

4-((2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperidin

Hợp chất thu được từ ví dụ 296B (1,0g) được khuấy trong diclometan (15ml) và axit trifloaxetic (15ml) ở 35°C trong 48 giờ. Hỗn hợp được cô, hấp thụ trong diclometan (100ml), và khuấy, và dung dịch Na_2CO_3 bão hòa (20ml) được bổ sung vào từ từ. Dung dịch được tách ra và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 302B

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperidin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 302A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 263G trong ví dụ 263H.

Ví dụ 302C

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperidin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 302B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 3I trong ví dụ 3J.

Ví dụ 302D

1,1-Diflo4-metylenxyclohexan

Butyllithi (12,32ml, dung dịch 2,5M trong hexan) được bổ sung dung dịch chứa metyltriphenylphospho clorua (9,63g) trong tetrahydrofuran (50ml) ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút. 4,4-Difloxyclohexanon (3,76g) trong dioxan (150ml) sau đó được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Nước (3ml) được bổ sung vào, và sau đó hexan (150ml) được bổ sung từ từ, hỗn hợp phản ứng được lọc, và dung dịch được sử dụng.

Ví dụ 302E

4,4-Diflo-1-(hydroxymetyl)xyclohexanol

Dung dịch thu được từ ví dụ 302D được bổ sung nước (75ml), sau đó N-metthylmorpholin-N-oxit (6,4ml, dung dịch 50% trong nước) và OsO_4 (14,2g, dung dịch 2,5% trọng lượng trong tert-butanol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 96 giờ ở 50°C. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, xử lý bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa trong nước (100ml) trong 30 phút, và sau đó axit hóa bằng dung dịch HCl đậm đặc trong nước. Sau đó, dung dịch được chiết ba lần bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được gộp lại, rửa bằng dung dịch HCl 1M, và nước muối, và cô. Hỗn hợp thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 10-100% etyl axetat trong hexan, và sau đó 5% metanol trong etyl axetat để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 302F

5-Clo-6-((4,4-diflo-1-hydroxyxyclohexyl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 302E thay cho tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol và hợp chất thu được từ ví dụ 40A thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 24A.

Ví dụ 302G

N-({5-Clo-6-[(4,4-diflo-1-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperidin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 302C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 302F thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (br s, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,52 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 1,31 (m, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (m, 2H).

Ví dụ 303

N-[(3-Clo-4-{[trans-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 303A

Trans-4-morpholinoxyclohexyl)metanol

tert-Butyl trans-4-(hydroxymetyl)xyclohexylcarbamat (0,500g) được bổ sung hydro clorua (4,0M trong dioxan, 2,2ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ và cô. Chất rắn tạo ra được hòa tan trong axetonitril (4ml) và xử lý bằng N,N-diisopropyletylamin (1,523ml), tiếp đó là 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (0,556g) và gia nhiệt đến 60°C. Sau khi khuấy trộn qua đêm hỗn hợp phản ứng được cô, cho lên silicagel (Reveleris 40g) và rửa giải bằng cách sử dụng gradien từ 1% đến 10% metanol/diclometan trong 30 phút (lưu lượng = 40ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 303B

3-Clo-4-(((1r,4r)-4-morpholinoxyclohexyl)metoxy)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 303A thay cho (4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metanol trong ví dụ 283A.

Ví dụ 303C

N-[(3-Clo-4-{[trans-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 303B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit- d_6) δ 11,65 (s, 1H), 10,96 – 10,59 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (dd, 3H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,15 – 6,99 (m, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,64 (s, 4H), 3,04 (s, 4H), 2,73 (s, 7H), 2,18 (s, 6H), 1,93 (m, 6H), 1,80 – 1,65 (m, 1H), 1,32 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 304

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({3-[xyclopropyl(1,3-thiazol-5-ylmetyl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 291E (95mg) trong diclometan (2ml) và axit axetic (0,5ml) được bổ sung thiazol-5-carbaldehyt (13mg), tiếp đó là natri triaxetoxyborohydrua (35mg). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan (300ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước, nước, và nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được hòa tan trong dimetylsulfoxit/metanol (6ml, 1:1) và cho lên Gilson, C18(100A) 250x121,2 mm(10micron), with 30% axetonitril to 65% axetonitril trong 40 phút. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,57 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,02 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,05 (d, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,18 (m, 7 H), 1,95 (s, 2H), 1,79 (m, 3H), 1,37 (m, 3H), 0,92 (s, 6H), 0,45 (m, 4H).

Ví dụ 305

N-({3-Clo-4-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 305A

3-Clo-4-((trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy)benzensulfonamit

(Trans-4-(tert-butyldimetylsilyloxy)xyclohexyl)metanol (275mg, được điều chế theo quy trình nêu trong WO 2008/124878) và 3-clo-4-flobenzensulfonamit (259mg) trong tetrahydrofuran (15ml) được xử lý bằng natri hydrua (180mg, 60%) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (1ml) và axit trifloaxetic (4ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 1 giờ và cô. Bã được nghiền với nước và metanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 305B

N-({3-Clo-4-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 305A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d$_6$) δ 11,71 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,51 - 7,55 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,78 - 1,90 (m, 4H), 1,63 - 1,75 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 1,00 - 1,25 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 306

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-clo-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 306A

3-Clo-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 4-flo-3-clobenzensulfonamit thay cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit, (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin thay cho 4-metylpiperazin-1-amin dihydroclorua và bazơ Hunig thay cho N^1,N^1,N^2,N^2-tetrametyletan-1,2-diamin trong ví dụ 6A.

Ví dụ 306B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-clo-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 306A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,80 (s, 1H), 11,17 (br s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,40 (t, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,06 (br m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,17 (br m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,59 (br m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,20 (ddd, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 307

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)phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 307A

4-((4-Flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)-3-(triflometyl)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 4-flo-3-(triflometyl)benzensulfonamit thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và hợp chất thu được từ ví dụ 37C thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 307B

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)phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 307A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (400MHz, pyridin-d_5) δ 13,07 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,51 (m, 2H), 4,21 (d, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,78 (td, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,95 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 308

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({3-[xyclopropyl(2,2,2-trifloetyl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 308A

4-(3-(Xyclopropylamino)propylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 291C (4,14g) trong diclometan (10ml) được bổ sung axit trifloaxetic(10ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và bã được hòa tan trong diclometan (300ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước, nước, và nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 308B

4-(3-(Xyclopropyl(2,2,2-trifloetyl)amino)propylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 308A (314mg) trong diclometan (6ml) được bổ sung 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (255mg) và N,N-diisopropyletylamin (258mg). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan (300ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước, nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 308C

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({3-[xyclopropyl(2,2,2-trifloetyl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 308B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 11,38 (m, 1H), 8,55 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,82 (m, 4H), 2,18 (m, 7 H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,44 (m, 4H).

Ví dụ 309

N-[(3-Clo-4-{[1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 294B (0,150g) trong diclometan (2ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1ml). Sau khi khuấy trộn trong 1 giờ hỗn hợp phản ứng được cô và làm khô trong chân không cao. Bã được hòa tan trong diclometan (2ml) và xử lý bằng natri triaxetoxyborohydrua (0,050g) và oxetan-3-on (0,017g) và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (20ml) và chiết vào trong diclometan (50ml). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (25ml), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô. Sắc ký trên silicagel (Reveleris 40g), rửa giải bằng gradien từ 0,5% đến 5% metanol/diclometan trong 30 phút (lưu lượng = 40ml/phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit- d_6) δ 11,70 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,87 (d1H), 7,75 (dd, 1H), 7,61 - 7,42 (m, 3H), 7,42 - 7,26 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,14 - 6,97 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,51 (dt, 4H), 3,99 (d, 2H), 3,56 - 3,32 (m, 1H), 3,06 (s, 4H), 2,89 - 2,68 (m, 4H), 2,16 (d, 6H), 2,01 - 1,69 (m, 7H), 1,50 - 1,07 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 310

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3,5-diflo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 310A

3,5-Diflo-4-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzensulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 37C (0,423g) trong tetrahydrofuran (30ml) được xử lý bằng NaH (phân tán 60% trong dầu) (0,480g), khuấy 20 phút ở nhiệt độ môi trường, xử lý bằng 3,4,5-triflobenzensulfonamit (0,633g) và khuấy 30 phút. N,N-Dimetylaxetamit (15ml) được bổ sung để làm tăng độ tan của các chất phản ứng và việc khuấy trộn được tiếp tục qua đêm ở nhiệt độ môi trường. NaH bổ sung (phân tán 60% trong dầu) (0,480g) và N,N-dimetylaxetamit (15ml) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt qua đêm ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước và sau đó phân bố giữa dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Phần cô được sắc ký trên silicagel được chức hóa bằng amin cùng với từ 0 đến 2% metanol trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải. Bã được tinh chế tiếp bằng phương pháp HPLC pha đảo trên cột C18 bằng cách sử dụng gradien 10-70% axetonitril/0,1% axit trifloaxetic trong nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 310B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3,5-diflo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 310A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,06 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,85 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 311

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({3-[xyclopropyl(oxetan-3-yl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 311A

4-(3-(Xyclopropyl(oxetan-3-yl)amino)propylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 308A (314mg) trong diclometan (5ml) được bổ sung oxetan-3-on (72mg), tiếp đó là natri triaxetoxyborohydrua (318mg). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan (300ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước, nước và nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc, làm bay hơi dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thô.

Ví dụ 311B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({3-[xyclopropyl(oxetan-3-yl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 311A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^1H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,48 (t, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,73 (d, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,74 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,41 (m, 4H).

Ví dụ 312

N-[(3-Clo-4-{[1-(1-metyl-L-prolyl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 294B (0,065g) được bổ sung hydro clorua (4,0M trong dioxan, 0,339ml) và vài giọt metanol. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô, và axit (S)-1-metylpyrolidin-2-carboxylic (0,013g), N^1-((etylimino)metylen)-N^3,N^3-dimetylpropan-1,3-diamin hydroclorua (0,026g) được tạo huyền phù trong diclometan (0,5ml) được bổ sung vào, tiếp đó là diisopropyletylamin (0,036ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trộn qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cho lên silicagel (Reveleris 40g) và rửa giải bằng cách sử dụng gradien từ 1% đến 10%

metanol (chứa 1N NH_3)/diclometan trong 30 phút (lưu lượng = 40ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit- d_6) δ 11,51 (s, 1H), 10,00 – 9,22 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,12 – 7,01 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,31 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,92 (s, 4H), 3,17 – 2,89 (m, 8H), 2,73 (s, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,18 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,57 (s, 2H), 1,39 (s, 2H), 1,22 (m, 2H), 0,96 (m, 6H).

Ví dụ 313

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3,4-diflo-5-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 313A

3,4-Diflo-5-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng sản phẩm phụ trong ví dụ 310A.

Ví dụ 313B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3,4-diflo-5-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 313A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (400MHz, pyridin-d_5) δ 13,05 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 4,12 (d, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,82 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 314

N-[(5-Clo-6-{[(2S)-4-xyclopropylmorpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 314A

(S)-5-Clo-6-((4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 244B (250mg), metanol khan (6ml), (1-etoxyxyclopropoxy)trimetylsilan (0,474ml), và axit axetic (0,509ml) được gia nhiệt ở 70°C trong 30 phút. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ môi trường, natri xyanoborohydrua (112mg) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ. Natri xyanoborohydrua bổ sung (75mg) được bổ sung vào và việc khuấy trộn được tiếp tục 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và bã được phân bố giữa metylen clorua và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Sản phẩm thô được tách từ lớp metylen clorua khan và được tinh chế trên silicagel và rửa giải bằng bước gradient 1, 2,5, 5, 10% metanol trong metylen clorua để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 314B

N-[(5-Clo-6-{[(2S)-4-xyclopropylmorpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 314A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (400MHz, pyridin- d_5) δ 12,98 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 - 7,64 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 5,72 (br s, 1H), 4,62 - 4,57 (m, 1H), 4,51 - 4,47 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,08 - 3,01 (m, 5H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,39 - 2,24 (m, 4H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (m, 6H), 0,48 - 0,3 (m, 4H).

Ví dụ 315

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperidin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 302C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz,

dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,70 (s, 1H), 11,35 (br s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,45-7,57 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,27 (m, 1H), 1,23 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 316

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperidin-1-yl)-N-{[3-clo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 316A

3-Clo-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol thay cho (4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metanol trong ví dụ 283A.

Ví dụ 316B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperidin-1-yl)-N-{[3-clo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 302C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 316A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,77 (s, 1H), 11,35 (br s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,99 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,38 (m, 4H), 0,92 (s, 6H), 0,75 (m, 2H).

Ví dụ 317

Metyl 2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]metyl}morpholin-4-carboxylat

Ví dụ 317A

Metyl 2-((2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng metyl cloroformat thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 317B

Metyl 2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl} piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]metyl}morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 317A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,84 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (bs, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,29-4,03 (m, 1H),3,89-3,70 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3.,55-3,38 (m, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,96 (dt, 1H), 2,86 (dd, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 318

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit

Ví dụ 318A

N-Etyl-N-metyl-2-((2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)metyl)morpholin-4-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng *N*-metyl-*N*-etyl carbamyl clorua thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 318B

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 318A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR

(500MHz, pyridin-d_5) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,75 (d, 1H), 3,62 (dt, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 2H), 3,21 (q, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,99 (dt, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,06 (t, 3H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 319

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(metylsulfonyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 319A

4-((4-(Metylsulfonyl)morpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng metansulfonyl clorua thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 319B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(metylsulfonyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 319A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,00 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,84 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,99 (m, 1H),3,92-3,88 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 320

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({3-[xyclobutyl(xyclopropyl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 320A

4-(3-(Xyclobutyl(xyclopropyl)amino)propylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 308A (314mg) trong diclometan (5ml) được bổ sung xyclobutanon (70mg), tiếp đó là natri triaxetoxyborohydrua (318mg). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan (300ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước, nước và nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc, làm bay hơi dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 320B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({3-[xyclobutyl(xyclopropyl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 320A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^1H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,37 (q, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,21 (m, 8 H), 1,82 (m, 3H), 1,53 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (m, 6H), 0,41 (m, 4H).

Ví dụ 321

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-5,5-difloxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 321A

Etyl 5,5-diflo-2-oxoxyclohexancarboxylat

Dung dịch chứa dietyl 4,4-difloheptandioate (4,3g) trong toluen (50ml) được bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (2,87g) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch HCl 1N trong nước (100ml) và chiết bằng dietyl ete (150ml). Lớp ete được rửa bằng nước muối (50ml),

làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký trên silicagel (Reveleris 40g), rửa giải bằng gradien từ 1% đến 5% etyl axetat/hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 321B

Etyl 5,5-diflo-2-(triflometylsulfonyloxy)xyclohex-1-encarboxylat

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 321A (2,37g) trong diclometan (40ml) ở 0°C được bổ sung vào N,N-diisopropyletylamin (5,02ml), tiếp đó là triflometansulfonic anhydrua (2,33ml) và hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trộn qua đêm hỗn hợp phản ứng được tôi bằng 10ml nước, sau đó là dung dịch HCl 1N trong nước (100ml). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan (3 x 75ml), và phần hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (50ml) và cô. Sắc ký trên silicagel (Reveleris 40g), rửa giải bằng gradien từ 1% đến 25% etyl axetat/hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 321C

Etyl 2-(4-clophenyl)-5,5-difloxyclohex-1-encarboxylat

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 321B (3,47g), axit 4-clophenylboronic (1,925g) và xesi florua (3,43g) in 30ml 1,2-dimetoxyetan và 15ml etanol được loại khí bằng nitơ trong 5 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,237g) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 70°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ete (200ml) và rửa bằng dung dịch HCl 1N trong nước (100ml) và nước muối (100ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký trên silicagel (Reveleris 40g), rửa giải bằng gradien từ 1% đến 8% etyl axetat/hexan trong 40 phút tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 321D

(2-(4-Clophenyl)-5,5-difloxyclohex-1-enyl)metanol

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 321C (1,84g) trong dietyl ete (25ml) ở 0°C được bổ sung vào lithi nhôm hydrua (1,0M, 4,28ml). Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nhỏ giọt nước, sau đó dung dịch HCl 1N trong nước (50ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dietyl ete (100ml). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (50ml) làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 321E

2-(4-Clophenyl)-5,5-difloxyclohex-1-encarbaldehyt

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 321D (1,38g) trong diclometan (25ml) được bổ sung Dess-Martin periodinan (2,489g) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NaOH 1N trong nước (75ml) và sản phẩm được chiết vào trong diclometan (2 x 100ml). Phần hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (75ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký trên silicagel (Reveris 80g), rửa giải bằng gradien từ 1% đến 10% etyl axetat/hexan trong 40 phút tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 321F

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-difloxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 321E thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 15E trong ví dụ 15G.

Ví dụ 321G

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-difloxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 321F thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 15G trong ví dụ 15H.

Ví dụ 321H

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-5,5-difloxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 321G thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E trong ví dụ 1G.. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit- d_6) δ 11,74 - 11,63 (m, 1H), 11,53 - 11,29 (m, 1H), 8,57 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,49 (d, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,16 - 7,06 (m, 3H), 6,73 - 6,64 (m, 1H), 6,43 - 6,36 (m, 1H), 6,21 - 6,14 (m, 1H), 3,93 - 3,77 (m, 2H), 3,29 (d,

4H), 3,07 (s, 4H), 2,79 - 2,57 (m, 4H), 2,45 (dd, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,99 - 1,80 (m, 1H), 1,70 - 1,54 (m, 2H), 1,38 - 1,13 (m, 2H).

Ví dụ 322

N-[(3-Clo-4-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 322A

tert-Butyl 4-flo-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat

1-Tert-butyl 4-etyl 4-flopiperidin-1,4-dicarboxylat (2g) được hấp thụ trong tetrahydrofuran (20ml) và làm lạnh trong chậu nước đá. Lithi nhôm hydrua (1,0M trong dioxan, 5,09ml) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và và bằng dung dịch NaOH 1M và sau đó khuấy 1 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, và phần chiết được kết hợp và rửa bằng nước và bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế.

Ví dụ 322B

tert-Butyl 4-((2-clo-4-sulfamoylphenoxy)metyl)-4-flopiperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 322A thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol và 3-clo-4-flobenzensulfonamit thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 24A.

Ví dụ 322C

3-Clo-4-((4-flopiperidin-4-yl)metoxy)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 322B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 322D

3-Clo-4-((4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metoxy)benzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 322C (830mg) trong tetrahydrofuran (15ml) và axit axetic (5ml) được bổ sung oxetan-3-on (163mg) và MP-

xyanoborohydrua (2,38mmol/g, 1,9g). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được sau đó lọc và phần lọc được cô trong chân không. Bã được tạo huyền phù đặc trong ete và sản phẩm rắn được thu hồi bằng cách lọc.

Ví dụ 322E

N-[(3-Clo-4-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 322D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F và hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,71 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,44(t, 2H), 4,24 (d, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,07 (br s, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,14 (m, 7H), 1,95 (m, 4H), 1,78 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 323

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-clo-4-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 323A

3-Clo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)metoxy)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 4-flo-3-clobenzensulfonamit thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và (tetrahydrofuran-3-yl)metanol thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A, ngoại trừ, dimetylformamit được sử dụng thay cho tetrahydrofuran và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày.

Ví dụ 323B

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-clo-4-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 323A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,73 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,68 (m, 1H) 3,56 (m, 1H), 3,10 (br m, 4H), 2,85 (br s, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,32 (br m, 4H), 2,17 (br m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 324

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-5,5-difloxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-*N*-[(4-{[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 324A

4-((Trans-4-hydroxyxyclohexyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 120A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 39B trong ví dụ 39C.

Ví dụ 324B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-5,5-difloxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-*N*-[(4-{[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 321G thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 324A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit- d_6) δ 11,69 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,65 - 8,50 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,60 - 7,44 (m, 3H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,14 - 7,02 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 3,23 (t, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,70 (d4H), 2,44 (s, 2H), 2,33 - 1,94 (m, 6H), 1,78 (dd, 4H), 1,51 (d, 2H), 1,23 (s, 2H), 1,16 - 0,92 (m, 2H).

Ví dụ 325

N-({3-Clo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-(oxetan-3-yl)-3-azaspiro[5,5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 325A

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((9-(4-clophenyl)-3-(oxetan-3-yl)-3-azaspiro[5,5]undec-8-en-8-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng oxetan-3-on thay cho 1,3-diflopropan-2-on trong ví dụ 265G.

Ví dụ 325B

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((9-(4-clophenyl)-3-(oxetan-3-yl)-3-azaspiro[5,5]undec-8-en-8-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 325A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 15G trong ví dụ 15H.

Ví dụ 325C

N-({3-Clo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-(oxetan-3-yl)-3-azaspiro[5,5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 325B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 286A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit- d_6) δ 11,67 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,50 (dd, 4H), 4,26 (d, 2H), 3,85 - 3,69 (m, 2H), 3,61 (d, 3H), 3,05 (s, 4H), 2,69 (s, 2H), 2,37 (s, 4H), 2,17 (s, 6H), 2,04 (s, 2H), 1,87 (d, 4H), 1,49 (d, 6H).

Ví dụ 326

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2R)-4-xyclopropylmorpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 326A

(R)-4-((4-Xyclopropylmorpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 258E thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 173A trong ví dụ 173B.

Ví dụ 326B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2R)-4-xyclopropylmorpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 326A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H),3,59 (dt, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,93 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,34 (dt, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,21 (t, 1H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,45-0,39 (m, 4H).

Ví dụ 327

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2S)-4-xyclopropylmorpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 327A

(S)-4-((4-Xyclopropylmorpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 259E thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 173A trong ví dụ 173B.

Ví dụ 327B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2S)-4-xyclopropylmorpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 327A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H),3,59 (dt, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,93 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,34 (dt, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,21 (t, 1H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,45-0,39 (m, 4H).

Ví dụ 328

4-(4-{[5-(4-Clophenyl)spiro[2,5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 328A

Spiro[2,5]octan-5-on

Dung dịch chứa 3-etoxyxyclohex-2-enon (48,1ml) trong ete (1000ml) được bổ sung titan (IV) isopropoxit (110ml), tiếp đó bổ sung etylmagie bromua (357ml) ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó tôi bằng nước (500ml). Lớp hữu cơ được tách ra (lắng gạn) và lớp nước được chiết bằng ete (3 x 300ml). Phần chiết thu gom được cô một phần tới thể tích khoảng 300ml. Axit p-toluensulfonic monohydrat (3,0g) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Phần cô được tinh chế bằng cách chưng cất phân đoạn (phân đoạn thứ nhất có điểm sôi = 27°C ở áp suất 23tor (không phải sản phẩm), phân đoạn thứ hai (sản phẩm) có điểm sôi = 75°C ở áp suất 8tor).

Ví dụ 328B

5-Clospiro[2,5]oct-5-en-6-carbaldehyt

N,N-Dimetylformamit (2,1ml) trong diclometan (3,2ml) ở -5°C được xử lý từ từ bằng $POCl_3$ (2,33ml) giữ nhiệt độ chậu làm lạnh dưới 0°C. Chậu làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cho trở lại chậu làm lạnh và hợp chất thu được từ ví dụ 328A (2,484g) trong diclometan (4ml) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 45°C trong 15 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó rót vào hỗn hợp bao gồm nước đá và dung dịch natri axetat bão hòa trong nước. Sau khi nước đá tan hết, hỗn hợp được chiết bằng dietyl ete. Phần chiết thu gom được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Phần cô được sắc ký có sử dụng từ 0 đến 10% CH_2Cl_2 trong hexan, sau đó 25% CH_2Cl_2 trong hexan và sau đó 100% CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải.

Ví dụ 328C

5-(4-Clophenyl)spiro[2,5]oct-5-en-6-carbaldehyt

Hợp chất thu được từ ví dụ 328B (2,9g), axit 4-clophenylboronic (2,87g), paladi(II) axetat (0,103g), K_2CO_3 (5,28g) và tetrabutylamoni bromua (4,93g) được kết hợp trong bình đáy tròn dung tích 100ml cùng với nước (17,0ml). Bình phản ứng được sục nitơ và khuấy ở 45°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước muối và dietyl ete. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc qua đệm xelit, cô và sắc ký trên silicagel có sử dụng từ 0 đến 2% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải.

Ví dụ 328D

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((5-(4-clophenyl)spiro[2,5]oct-5-en-6-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 15F thay cho tert-butyl piperazin carboxylat và hợp chất thu được từ ví dụ 328C thay cho 4-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 328E

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((5-(4-clophenyl)spiro[2,5]oct-5-en-6-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic.hydroclorua

Hợp chất thu được từ ví dụ 328D (0,85g) trong hỗn hợp bao gồm tetrahydrofuran (4,8ml), metanol (2,4ml) và nước (2,4ml) được xử lý bằng $LiOH•H_2O$ (0,184g) và gia nhiệt qua đêm ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô để loại bỏ tetrahydrofuran và metanol và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N trong nước làm kết tủa sản phẩm. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô qua đêm trong lò chân không ở 80°C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 328F

4-(4-{[5-(4-Clophenyl)spiro[2,5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 328E thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,07 (s, 1H), 9,32 (d, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,51 (m, 2H), 3,97 (dd, 2H), 3,30 (td, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,16 (m, 4H), 2,11 (s, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,58 (dd, 2H), 1,45 (t, 2H), 1,32 (qd, 2H), 0,38 (s, 4H).

Ví dụ 329

N-{[5-Clo-6-({4-[xyclopropyl(oxetan-3-yl)amino]xyclohexyl}metoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 329A

Etyl 4-(xyclopropylamino)xyclohexancarboxylat

Dung dịch chứa etyl 4-oxoxyclohexancarboxylat (3,4g) trong diclometan (30ml) được bổ sung xyclopropanamin (1,14g), tiếp đó là natri triaxetoxyborohydrua (4,24g). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan (300ml) và rửa bằng dung dịch NaOH 2N trong nước, nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 329B

Etyl 4-(xyclopropyl(oxetan-3-yl)amino)xyclohexancarboxylat

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 329A (1,05g) trong diclometan (10ml) được bổ sung oxetan-3-on (0,358g), tiếp đó là natri triaxetoxyborohydrua (1,05g). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan (300ml) và rửa bằng dung dịch NaPH 2N trong nước, nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 329C

(4-(Xyclopropyl(oxetan-3-yl)amino)xyclohexyl)metanol

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 329B (1,2g) trong tetrahydrofuran (20ml) được bổ sung lithi nhôm hydrua (0,681g). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Dung dịch NaOH 2N trong nước được thêm nhỏ giọt vào vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (300ml) và rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 329D

5-Clo-6-((4-(xyclopropyl(oxetan-3-yl)amino)xyclohexyl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 329C (706mg) trong N,N-dimetylformamit (6ml) được bổ sung NaH (60% trong dầu khoáng, 300mg) . Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, và sau đó 5,6-diclopyridin-3-sulfonamit (706mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được rót lên trên dung dịch NH_4Cl trong nước và chiết bằng etyl axetat (3x 200ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc và làm bay hơi dung môi bã được cho lên cột silicagel và, rửa giải bằng từ 5 đến 10% dung dịch NH_3 7N trong metanol trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 329E

N-{[5-Clo-6-({4-[xyclopropyl(oxetan-3-yl)amino]xyclohexyl}metoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 329D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^1H NMR (300MHz,

dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,64 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,43 (t, 3H), 4,19 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), 1,77 (m, 3H), 1,38 (m, 7 H), 0,93 (s, 6H), 0,44 (m, 4H).

Ví dụ 330

4-(4-{[5-(4-Clophenyl)spiro[2,5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 328E thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 3J và hợp chất thu được từ ví dụ 218A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (400MHz, pyridin-d_5) δ 13,01 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,58 (td, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,93 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,35 (m, 3H), 2,19 (m, 5H), 2,11 (s, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,45 (t, 2H), 0,42 (m, 8H).

Ví dụ 331

N-({3-Clo-4-[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 331A

tert-Butyl 2-((2-clo-4-sulfamoylphenoxy)metyl)morpholin-4-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 2-(hydroxymetyl)morpholin-4-carboxylat (0,478g) trong N,N-dimetylformamit khan (5ml) được bổ sung natri hydrua (0,280g). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, tiếp đó bổ sung 3-clo-4-flobenzensulfonamit (0,419g). Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (10ml), và hỗn hợp được điều chỉnh tới ~pH 7 và chiết bằng etyl axetat. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel, rửa giải bằng 60% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 331B

3-Clo-4-(morpholin-2-ylmetoxy)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 331A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 113A trong ví dụ 134A.

Ví dụ 331C

3-Clo-4-((4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metoxy)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 331B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 173A trong ví dụ 173B.

Ví dụ 331D

N-({3-Clo-4-[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 331C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,04 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,58 (dt, 1H), 3,06 (m, 5H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,40-2,20 (m, 4H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,41 (m, 4H).

Ví dụ 332

N-[(3-Co-4-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 332A

Tert-butyl 2-((2-clo-4-sulfamoylphenylamino)metyl)morpholin-4-carboxylat

Dung dịch chứa 3-clo-4-flobenzensulfonamit (1,0g), tert-butyl 2-(aminometyl)morpholin-4-carboxylat (1,135g) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (1,246ml) trong dimetylsulfoxit (15ml) được khuấy ở 115°C trong 72 giờ. Hỗn hợp được cô, và bã được tinh chế trên cột silicagel, rửa giải bằng 60% etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 332B

3-Clo-4-(morpholin-2-ylmetylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 332A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 113A trong ví dụ 134A.

Ví dụ 332C

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 332B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 173A trong ví dụ 173B.

Ví dụ 332D

N-[(3-Clo-4-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 332C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,05 (s, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,21 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,54 (dt, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,94 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,68 (d, 1H), 2,32 (dt, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,18-2,12 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,41 (m, 4H).

Ví dụ 333

2-{[(2-Clo-4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}phenyl)amino]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit

Ví dụ 333A

2-((2-Clo-4-sulfamoylphenylamino)metyl)-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 332B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 134A và *N*-metyl-*N*-etyl carbamyl clorua thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 333B

2-{[(2-Clo-4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}phenyl)amino]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 333A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,05 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,43 (m, 1H), 3,83 (d, 2H),3,73 (d, 1H), 3,59 (dt, 1H), 3,41-3,35 (m, 3H), 3,20 (q, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,95 (t, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,04 (t, 3H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 334

(2S)-2-{[(3-Clo-5-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}pyridin-2-yl)oxy]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit

Ví dụ 334A

(S)-2-((3-Clo-5-sulfamoylpyridin-2-yloxy)metyl)-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 244B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 134A và *N*-metyl-*N*-etyl carbamyl clorua thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 334B

(2S)-2-{[(3-Clo-5-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}pyridin-2-yl)oxy]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 334A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR

(500MHz, pyridin-d_5) δ 12,98 (s, 1H), 9,08 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,58 (dd, 1H),4,47 (dd, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,63 (dt, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,22 (q, 2H), 3,07 (m, 4H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,07 (t, 3H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 335

N-[(5-Clo-6-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 335A

tert-Butyl 2-((3-clo-5-sulfamoylpyridin-2-ylamino)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 40A thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và tert-butyl 2-(aminometyl)morpholin-4-carboxylat thay cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 335B

5-Clo-6-(morpholin-2-ylmetylamino)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 335A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 113A trong ví dụ 134A.

Ví dụ 335C

5-Clo-6-((4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metylamino)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 335B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 173A trong ví dụ 173B.

Ví dụ 335D

N-[(5-Co-6-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 335C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR

(500MHz, pyridin-d_5) δ 13,02 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 3,92 (m, 1H),3,84 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,54 (dt, 1H), 3,05 (m, 4H), 2,99 (d, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,68 (d, 1H), 2,32 (dt, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,12 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,40 (m, 4H).

Ví dụ 336

2-{[(3-Clo-5-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}pyridin-2-yl)amino]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit

Ví dụ 336A

2-((3-Clo-5-sulfamoylpyridin-2-ylamino)metyl)-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 335B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 134A và *N*-metyl-*N*-etyl carbamyl clorua thay cho metyl iodua trong ví dụ 134B.

Ví dụ 336B

2-{[(3-Clo-5-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}pyridin-2-yl)amino]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 336A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,03 (s, 1H), 9,14 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 3,96 (m, 1H),3,90-3,70 (m, 4H), 3,59 (dt, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,17 (q, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,95 (dt, 1H), 2,81 (dd, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,03 (t, 3H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 337

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 337A

Metyl 4,4-dimetyl-2-(triflometylsulfonyloxy)xyclohex-1-encarboxylat

Huyền phù chứa hexan rửa NaH (17g) trong diclometan (700ml) được bổ sung 5,5-dimetyl-2-metoxycacbonylxyclohexanon (38,5g) nhỏ giọt ở 0°C. Sau khi khuấy trộn trong 30 phút, hỗn hợp được làm lạnh tới -78°C và anhydrit triflometansulfonic (40ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 24 giờ. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 337B

Metyl 2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-encarboxylat

Hợp chất thu được từ ví dụ 337A (62,15g), axit 4-clophenylboronic (32,24g), CsF (64g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (2g) trong dimetoxyetan /metanol (600ml, 2:1) được gia nhiệt đến 70°C trong 24 giờ. Hỗn hợp được cô. Ete (4x 200ml) được bổ sung vào và hỗn hợp được lọc. Dung dịch ete thu gom được cô để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 337C

(2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metanol

Hỗn hợp bao gồm $LiBH_4$ (13g), hợp chất thu được từ ví dụ 337B (53,8g) và ete (400ml), được bổ sung metanol (25ml) từ từ bằng xy lanh. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch HCl 1N kết hợp làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và chiết bằng ete (3x 100ml). Phần chiết được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 0-30% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 337D

Tert-butyl 4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Mesyl Clorua (7,5ml) được bổ sung qua xylanh vào hợp chất thu được từ ví dụ 337C (29,3g) và trietylamin (30ml) trong CH_2Cl_2 (500ml) ở 0^0C, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 phút. N-t-butoxycacbonylpiperazin (25g) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Huyền phù được rửa bằng nước muối, làm khô, (Na_2SO_4), lọc, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 10-20% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 337E

1-((2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin

Hợp chất thu được từ ví dụ 337D (1g) được khuấy trong diclometan (10ml), axit trifloaxetic (10ml), và trietylsilan (1ml) trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô, hấp thụ trong hỗn hợp bao gồm diclometan (100ml) và dung dịch Na_2CO_3 bão hòa trong nước (20ml) và khuấy trong 10 phút. Các lớp được tách ra, và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, và cô để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 337F

5-Bromo-1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

Hỗn hợp bao gồm 5-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (15,4g) trong tetrahydrofuran (250ml) được bổ sung dung dịch lithi hexametyldisilazit 1M trong tetrahydrofuran (86ml), và sau 10 phút, TIPS-Cl (triisopropylclosilan) (18,2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ete, và dung dịch tạo ra được rửa hai lần bằng nước. Phần chiết được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 10% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 337G

1-(Triisopropylsilyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-ol

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 337F (24,3g) trong tetrahydrofuran (500ml) ở -78^0C được bổ sung vào dung dịch BuLi 2,5M (30,3ml). Sau 2 phút, trimetylborat (11,5ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp được để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, chiết 3 lần bằng etyl axetat, và phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối và cô. Sản phẩm thô được hấp thụ trong tetrahydrofuran (200ml) ở 0^0C, và dung dịch NaOH 1M trong

nước (69ml) được bổ sung vào, tiếp đó là dung dịch H_2O_2 30% trong nước (8,43ml), và dung dịch được khuấy trong 1 giờ. $Na_2S_2O_3$ (10g) được bổ sung vào, và độ pH được điều chỉnh tới 4-5 bằng HCl đậm đặc và NaH_2PO_4 rắn. Dung dịch được chiết 2 lần bằng etyl axetat, và phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 5-25% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 337H

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-flobenzoat

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 337G (8,5g), metyl 2,4-diflobenzoat (7,05g), và K_3PO_4 (9,32g) trong diglym (40ml) ở 115^{0}C được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng ete (600ml), và rửa 2 lần bằng nước, và nước muối, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 2-50% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 337I

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 337H (1,55g), hợp chất thu được từ ví dụ 337E (2,42g), và HK_2PO_4 (1,42g) trong dimetylsulfoxit (20ml) ở 135^{0}C được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng ete (400ml), và rửa ba lần bằng dung dịch NaOH 1M trong nước, và nước muối, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 10-50% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 337J

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất thu được từ ví dụ 337I (200mg) trong dioxan (10ml) và dung dịch NaOH 1M trong nước (6ml) ở 50^{0}C được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, cho vào dung dịch NaH_2PO_4, và chiết 3 lần bằng etyl axetat. Phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối, và cô để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 337K

Tert-butyl (4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metylcarbamat

Dung dịch được khuấy trộn mạnh chứa tert-butyl (4-oxoxyclohexyl)metylcarbamat (1,7g) trong tetrahydrofuran (40ml) ở -78°C được bổ sung nhỏ giọt dung dịch metyllithi 1,6M (14,02ml) trong ete. Sau khi thêm xong, hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 1,2 giờ và rót vào dung dịch NH_4Cl trong nước lạnh. Hỗn hợp tạo ra được chiết bằng diclometan (100ml, 3 lần) và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô. Bã được hòa tan trong diclometan và cho lên hệ tinh chế Analogix, và rửa giải bằng 0 - 50% etyl axetat trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 337L

4-(Aminometyl)-1-metylxyclohexanol

Hợp chất thu được từ ví dụ 337K (1,3g) trong diclometan (5ml) ở 0°C được xử lý bằng axit trifloaxetic (2,1ml) và vài giọt nước trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và bã được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Ví dụ 337M

4-((Trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 337L (732mg) và 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (1,1g) trong tetrahydrofuran (15ml) được xử lý bằng trietylamin qua đêm. Hỗn hợp phản ứng, được cô và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo, rửa giải bằng 30% - 50% axetonitril trong dung dịch axit trifloaxetic 0,1% trong nước để tách hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 337N

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 337J (3,0g), hợp chất thu được từ ví dụ 337M (1,98g), N,N-dimetylpyridin-4-amin (1,93g) và N^1-((etylimino)metylen)-N^3,N^3-dimetylpropan-1,3-diamin hydroclorua (1,31g) trong diclometan (50ml) được khuấy qua đêm và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký đảo pha, rửa giải bằng 40%-70% axetonitril trong dung dịch TFA 0,1% trong nước. Các phân đoạn cần

thiết được cô để loại bỏ axetonitril, trung hòa bằng $NaHCO_3$ và chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, cô và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,52 - 8,58 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,01 - 7,06 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,25 - 3,32 (m, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,09 - 2,24 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,50 - 1,73 (m, 5 H), 1,28 - 1,43 (m, 4H), 1,06 - 1,18 (m, 5 H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 338

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 338A

Metyl 4,4-dimetyl-2-(triflometylsulfonyloxy)xyclohex-1-encarboxylat

Huyền phù chứa hexan bằng rửa NaH (17g) trong diclometan (700ml) được bổ sung 5,5-dimetyl-2-metoxycacbonylxyclohexanon (38,5g) nhỏ giọt ở 0°C. Sau khi khuấy trộn trong 30 phút, hỗn hợp được làm lạnh tới -78°C và anhydrit triflometansulfonic (40ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 24 giờ. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 338B

Metyl 2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-encarboxylat

Hợp chất thu được từ ví dụ 338A (62,15g), axit 4-clophenylboronic (32,24g), CsF (64g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (2g) trong dimetoxyetan /metanol (600ml, 2:1) được gia nhiệt đến 70°C trong 24 giờ. Hỗn hợp được cô. Ete (4x 200ml) được bổ sung vào và hỗn hợp được lọc. Dung dịch ete thu gom được cô để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 338C

(2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metanol

Hỗn hợp bao gồm $LiBH_4$ (13g), hợp chất thu được từ ví dụ 338B (53,8g) và ete (400ml), được bổ sung vào metanol (25ml) từ từ bằng xy lanh. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch HCl 1N trong nước kết hợp làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và chiết bằng ete (3x 100ml). Phần chiết được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 0-30% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 338D

Tert-butyl 4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Mesyl Clorua (7,5ml) được bổ sung qua xylanh vào hợp chất thu được từ ví dụ 338C (29,3g) và trietylamin (30ml) trong CH_2Cl_2 (500ml) ở 0^0C, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 phút. N-t-butoxycacbonylpiperazin (25g) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Huyền phù được rửa bằng nước muối, làm khô, (Na_2SO_4), lọc, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 10-20% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 338E

1-((2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin

Hợp chất thu được từ ví dụ 338D (1g) được khuấy trong diclometan (10ml), axit triflometansulfonic (10ml), và trietylsilan (1ml) trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô, hấp thụ trong hỗn hợp bao gồm diclometan (100ml) và dung dịch Na_2CO_3 bão hòa trong nước (20ml) và khuấy trong 10 phút. Các lớp được tách ra, và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 338F

5-Bromo-1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

Hỗn hợp bao gồm 5-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (15,4g) trong tetrahydrofuran (250ml) được bổ sung dung dịch lithi hexametyldisilazit 1M trong tetrahydrofuran (86ml), và sau 10 phút, TIPS-Cl (triisopropylclosilan) (18,2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ete, và dung dịch tạo ra được rửa hai lần bằng nước.

Phần chiết được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 10% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 338G

1-(Triisopropylsilyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-ol

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 338F (24,3g) trong tetrahydrofuran (500ml) ở -78^{0}C được bổ sung vào dung dịch BuLi 2,5M (30,3ml). Sau 2 phút, trimetylborat (11,5ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp được để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, chiết 3 lần bằng etyl axetat, và phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối và cô. Sản phẩm thô được hấp thụ trong tetrahydrofuran (200ml) ở 0^{0}C, và dung dịch NaOH 1M trong nước (69ml) được bổ sung vào, tiếp đó là dung dịch H_2O_2 30% trong nước (8,43ml), và dung dịch được khuấy trong 1 giờ. $Na_2S_2O_3$ (10g) được bổ sung vào, và độ pH được điều chỉnh tới 4-5 bằng HCl đậm đặc và NaH_2PO_4 rắn. Dung dịch được chiết 2 lần bằng etyl axetat, và phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 5-25% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 338H

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-flobenzoat

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 338G (8,5g), metyl 2,4-diflobenzoat (7,05g), và K_3PO_4 (9,32g) trong diglym (40ml) ở 115^{0}C được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng ete (600ml), và rửa 2 lần bằng nước, và nước muối, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 2-50% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 338I

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 338H (1,55g), hợp chất thu được từ ví dụ 338E (2,42g), và HK_2PO_4 (1,42g) trong dimetylsulfoxit (20ml) ở 135^{0}C được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng ete (400ml),

và rửa ba lần bằng dung dịch NaOH 1M trong nước, và nước muối, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel có sử dụng 10-50% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 338J

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất thu được từ ví dụ 338I (200mg) trong dioxan (10ml) và dung dịch NaOH 1M (6ml) ở 50^0C được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, cho vào dung dịch NaH_2PO_4, và chiết 3 lần bằng etyl axetat. Phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối, và cô để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 338K

Tert-butyl (4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metylcarbamat

Dung dịch được khuấy mạnh chứa tert-butyl (4-oxoxyclohexyl)metylcarbamat (1,7g) trong tetrahydrofuran (40ml) ở -78°C được bổ sung nhỏ giọt dung dịch metyllithi 1,6M (14,02ml) trong ete. Sau khi thêm xong, hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 1,2 giờ và rót vào dung dịch NH_4Cl lạnh trong nước. Hỗn hợp tạo ra được chiết bằng diclometan (100ml, 3 lần) và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô. Bã được hòa tan trong diclometan và cho lên hệ tinh chế Analogix, và rửa giải bằng 0 - 50% etyl axetat trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 338L

4-(Aminometyl)-1-metylxyclohexanol

Hợp chất thu được từ ví dụ 338K (1,3g) trong diclometan (5ml) ở 0°C được xử lý bằng axit trifloaxetic (2,1ml) và vài giọt nước trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và bã được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Ví dụ 338M

4-((Cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 338L (732mg) và 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (1,1g) trong tetrahydrofuran (15ml) được xử lý bằng trietylamin qua đêm. Hỗn hợp phản ứng, được cô và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo, rửa giải

bằng 30% - 50% axetonitril trong dung dịch axit trifloaxetic 0,1% trong nước để tách hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 338N

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 338J (144mg), hợp chất thu được từ ví dụ 338M (95mg), N,N-dimetylpyridin-4-amin (123mg) và N^1-((etylimino)metylen)-N^3,N^3-dimetylpropan-1,3-diamin hydroclorua (62,7mg) trong diclometan (7ml) được khuấy qua đêm và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký đảo pha, rửa giải bằng 40%-70% axetonitril trong dung dịch TFA 0,1% trong nước. Các phân đoạn cần thiết được cô, trung hòa bằng $NaHCO_3$ và chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, cô và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 - 7,52 (m, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,00 - 7,10 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,25 (t, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,10 - 2,26 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,29 - 1,62 (m, 8 H), 1,16 - 1,30 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 339

N-[(5-Clo-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-hydroxy-5-metylbixyclo[2,2,1]hept-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 339A

(1R,4S)-Metyl spiro[bixyclo[2,2,1]heptan-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-carboxylat

Hỗn hợp phản ứng chứa 1,4-dioxaspiro[4,4]non-6-en (5g), metyl acrylat (10,24g), và hydroquinon (0,13g) được gia nhiệt ở 100°C trong axetonitril (12ml) trong 3 ngày. Sau khi làm nguội, dung môi được loại bỏ, và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng hexan/etyl axetat (4:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới hỗn hợp bao gồm hai chất đồng phân.

Ví dụ 339B

(1R,4S)-Spiro[bixyclo[2,2,1]heptan-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ylmetanol

Hợp chất thu được từ ví dụ 339A (1,0g) trong tetrahydrofuran được làm lạnh tới 0°C. Dung dịch này được bổ sung vào dung dịch lithi nhôm hydrua 1,0N (2,8ml) theo kiểu nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Nước (0,4ml) được bổ sung, tiếp đó là dung dịch NaOH 2N (0,2ml). Chất rắn được lọc ra, và phần lọc được cô. Toluen được bổ sung vào, và sau đó được chưng cất để loại bỏ lượng vết bất kỳ của nước. Hợp chất nêu ở đề mục này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Ví dụ 339C

5-Clo-6-(((1S,2R,4R)-5-oxobixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 339B thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol và hợp chất thu được từ ví dụ 40A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 36A trong ví dụ 36B. Hai chất đồng phân lập thể ở vị trí 5 được tách bằng hệ HPLC Gilson điều chế pha đảo có sử dụng cột Phenomenex điều chế (Luna, 5µ, C18(2), 250X21,20mm, 5Å), rửa giải bằng 20-80% axetonitrl trong nước có sử dụng axit trifloaxetic 0,1%. Các phân đoạn cần thiết được thu hồi, và dung môi được loại bỏ trong chân không ở 60°C. Trong quá trình này, nhiều chất rắn được tạo thành. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra, và lớp nước được chiết bằng một lượng etyl axetat bổ sung. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 339D

5-Clo-6-(((1S,2R,4R,5R)-5-hydroxy-5-metylbixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 339C (0,44g) trong tetrahydrofuran (15ml) được xử lý bằng dung dịch metylmagie bromua 3,0M (5,3ml) ở 0°C. Dung dịch được khuấy trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch HCl 0,5N trong nước (20ml). Lớp hữu cơ được tách ra, và lớp nước được chiết 3 lần bằng etyl axetat bổ sung. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên

silicagel có sử dụng 10-50% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 339E

N-[(5-Clo-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-hydroxy-5-metylbixyclo[2,2,1]hept-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 339D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D,1H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,66 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,49-7,55 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,40-4,48 (m, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,09 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,15-2,33 (m, 7H), 1,96 (s, 2H), 1,87 (d, 1H), 1,65-1,69 (m, 1H), 1,54-1,56 (m, 2H), 1,36-1,47 (m, 6H), 1,26-1,30 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 340

4-(4-{[2-(4-Cophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-[(2-xyanoetyl)(xyclopropyl)amino]xyclohexyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 340A

4-(1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (1,4g) trong tetrahydrofuran (30ml) được bổ sung 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-amin (1,0g) và diisopropyletylamin (5ml) . Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (300ml) và rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 340B

N-(4-(1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-ylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 3J (617mg) và hợp chất thu được từ ví dụ 340A (386mg) trong diclometan (10ml) được bổ sung 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit hydroclorua (288mg) và 4-(dimetylamino)pyridin (183mg). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan (300ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước, nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 340C

2-(1H-Pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-(4-oxoxyclohexylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 340B (386mg) trong axeton (10ml) và nước (5ml) được bổ sung axit para-toluensulfonic monohydrat (50mg). Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong thiết bị phản ứng vi sóng Biotage Initiator trong 30 phút. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan (300ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước, nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 340D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-[(2-xyanoetyl)(xyclopropyl)amino]xyclohexyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 340C (240mg) và 3-(xyclopropylamino)propannitril (62mg) trong tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung axit axetic (2ml) và MP-xyanoborohydrua (300mg, 2,15mmol/g). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được lọc và cô trong chân không và bã được hòa tan trong dimetylsulfoxit/metanol (1:1, 10ml) và cho lên Gilson, C18(100A) 250x121,2 mm(10 micron), có sử dụng từ 30% axetonitril đến 65% axetonitril trong 40 phút, ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,66 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,88 (t, 2H), 2,65 (m, 6H), 2,19 (m, 6H), 2,00 (m, 7 H), 1,51 (m, 6H), 0,92 (s, 6H), 0,42 (m, 4H).

Ví dụ 341

N-({5-Clo-6-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2,5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 341A

Etyl 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 4-oxoxyclohexancarboxylat (31,8g) trong toluen (100ml) được bổ sung etylen glycol (36,5ml) và axit p-toluensulfonic monohydrat (0,426g). Hỗn hợp hai pha được khuấy mạnh ở nhiệt độ môi trường trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (900ml) và chiết bằng ete (900ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và nước muối, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc, hợp chất nêu ở đề mục này thu được bằng cách cô trong chân không cao.

Ví dụ 341B

1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-ylmetanol

Huyền phù chứa lithi nhôm hydrua (8,19g) trong tetrahydrofuran (400ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 341A (37,8g) trong tetrahydrofuran (75ml). Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh trong chậu nước đá và tôi rất từ từ bằng nước (8ml). Sau đó bổ sung lần lượt natri hydroxit 4N (8ml), ete (200ml), nước (24ml), ete (500ml) và natri sulfat khan (250g). Hỗn hợp tạo ra được khuấy mạnh trong 2 giờ và được lọc. Hợp chất nêu ở đề mục này được tách bằng cách cô phần lọc.

Ví dụ 341C

8-(Benzyloxymetyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan

Huyền phù chứa natri hydrua (phân tán 60% trong dầu, 8,86g) trong tetrahydrofuran (170ml) được bổ sung dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 341B (30,52g) trong tetrahydrofuran (100ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút và benzyl bromua (24ml) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 72 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (400ml) và pha loãng bằng ete (500ml). Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng ete (2 X 150ml). Phần hữu

cơ thu gom được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng bước gradient 0, 10, 15, 75 % etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 341D

4-(Benzyloxymetyl)xyclohexanon

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 341C (43,02g) trong dioxan (500ml) được bổ sung nước (125ml) và dung dịch axit clohydric 2M (90ml). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 85°C trong 18 giờ. Khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước muối (1500ml), dung dịch natri bicacbonat bão hòa (300ml) và ete (1000ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng bước gradient 5- 50% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 341E

Trans-4-(benzyloxymetyl)-1-metylxyclohexanol

2,6-Di-t-butyl-4-metylphenol (83,4g) trong toluen (1100ml) được bổ sung dung dịch trimetylnhôm 2,0M (trong hexan) (95ml) cẩn thận để kiểm soát sự thoát khí metan và sự tỏa nhiệt nhẹ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong N_2 trong 75 phút và sau đó được làm lạnh đến -77°C. Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 341D (14g) trong toluen (15ml) được bổ sung nhỏ giọt, giữ nhiệt độ dưới -74°C. Metyllithi (1,6M trong dietyl ete, 120ml) sau đó được thêm nhỏ giọt, giữ nhiệt độ dưới -65°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở -77°C trong N_2 trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch HCl 1N trong nước (1600ml), rửa bình phản ứng bằng toluen. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và lớp nước thu gom được chiết bằng dietyl ete. Lớp hữu cơ thu gom được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Phần cô được sắc ký trên 650g silicagel hình cầu có sử dụng 2,5l hexan/etyl axetat (80/20), sau đó 3,0l hexan/etyl axetat (75/25), và cuối cùng là 4,0l hexan/etyl axetat (70/30) làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 341F

Trans-4-(hydroxymetyl)-1-metylxyclohexanol

Hợp chất thu được từ ví dụ 341E (12,6g) và etanol (120ml) được cho vào 20% $Pd(OH)_2/C$ ẩm(1,260g) trong bình chịu áp SS dung tích 500ml. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường ở áp suất hydro bằng 30psi (207kPa). Sự hấp thu khí hydro dừng lại sau 5 phút. Hỗn hợp được lọc qua màng nilông rửa bằng etanol. Phần lọc được cô và sau đó azeotroped bằng toluen (100ml) để loại bỏ etanol bất kỳ còn lại. Phần cô được làm khô trong chân không cao trong 40 phút để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 341G

5-Clo-6-((trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 40A thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và hợp chất thu được từ ví dụ 341F thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 341H

N-({5-Clo-6-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2,5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 328E thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 3J và hợp chất thu được từ ví dụ 341G thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,09 (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,15 (m, 4H), 2,11 (s, 2H), 1,89 (m, 6H), 1,75 (m, 2H), 1,45 (t, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,32 (m, 2H), 0,37 (m, 4H).

Ví dụ 342

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 342A

Metyl 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylat

Bình chịu áp dung tích 50ml được nạp metyl imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylat (0,26 g), axit axetic (10ml), và 5% paladi trên than (0,052g, ẩm). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở 30psi (207kPa) và 50°C. Chất rắn được lọc ra, và phần lọc được cô. Bã được hấp thụ trong etyl axetat. Sau đó, hỗn hợp được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel có sử dụng 10-100% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 342B

(5,6,7,8-Tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 342A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 339A trong ví dụ 339B.

Ví dụ 342C

5-Clo-6-((5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 342B thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol và hợp chất thu được từ ví dụ 40A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 36A trong ví dụ 36B.

Ví dụ 342D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 342C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D,1H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,54 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,2-7,36 (m, 4H), 7,05 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,32 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,42-4,51 (m, 1H), 4,37-4,40 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,90-2,95 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,51-2,52 (m, 1H), 2,07-2,23 (m, 7H), 1,96 (s, 2H), 1,76-1,82 (m, 1H), 1,65-1,69 (m, 2H), 1,54-1,56 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 343

N-[(5-Clo-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-hydroxy-5-metylbixyclo[2,2,1]hept-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 343A

5-Clo-6-(((1S,2S,4R)-5-oxobixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được tách dưới dạng chất đồng phân khác trong ví dụ 339C.

Ví dụ 343B

5-Clo-6-(((1S,2S,4R,5R)-5-hydroxy-5-metylbixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 343A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 339B trong ví dụ 339C.

Ví dụ 343C

N-[(5-Clo-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-hydroxy-5-metylbixyclo[2,2,1]hept-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 343B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D,1H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,49-7,55 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,11-4,19 (m, 2H), 3,11 (s, 4H), 2,87 (s, 2H), 1,96-2,23 (m, 10H), 1,88 (d, 1H), 1,50 (dd, 1H), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,13-1,19 (m, 4H), 0,88-0,93 (m, 8H).

Ví dụ 344

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 344A

4-((Cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 347A (732mg) và 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (1,2g) trong tetrahydrofuran (40ml) được xử lý bằng dung dịch natri hydrua 60% (1,6g) trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước. Hỗn hợp tạo ra được trung hòa bằng dung dịch HCl hoãng trong nước, và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo, rửa giải bằng 30-50% CH_3CN trong 0,1% axit trifloaxetic nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất.

Ví dụ 344B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 344A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F và hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,10 (br s, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,29 (m, 3H), 2,15 (t, 2H), 1,96 (br s, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,55(m, 4H),1,42 (m, 4H), 1,27 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 345

N-[(5-Clo-6-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2,5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 328E thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 3J và hợp chất thu được từ ví dụ 277O thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,07 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,51 (m, 2H), 4,64 (d, 4H), 4,53 (d, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,12 (m, 10H), 1,90 (m, 2H), 1,45 (t, 2H), 0,38 (s, 4H).

Ví dụ 346

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 3,3-diflopyrolidin hydroclorua thay cho 3-(xyclopropylamino)propannitril trong ví dụ 340D. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 11,38 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,26 (m, 8 H), 1,97 (m, 4H), 1,68 (m, 4H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 347

N-({5-Clo-6-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 347A

4-(Hydroxymetyl)-1-metylxyclohexanol

4-(Hydroxymetyl)xyclohexanon (800mg) trong tetrahydrofuran (15ml) được xử lý bằng dung dịch metylmagie clorua 3M trong tetrahydrofuran (6,24ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được tăng nhiệt độ tới nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và tôi bằng metanol và nước. Hỗn hợp tạo ra được cô và bã được tạo huyền phù trong etyl axetat. Chất kết tủa được lọc ra và phần lọc được cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký, rửa giải bằng 0-100% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 347B

5-Clo-6-((trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 347A (970mg) và hợp chất thu được từ ví dụ 40A (1,6g) trong N,N-dimetylformamit (8ml) được xử lý bằng natri hydrua (1,8g, 60%) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước. Hỗn hợp tạo ra được trung hòa bằng dung dịch HCl hoãng trong nước, và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô. Bã được tinh chế bằng phương

pháp sắc ký pha đảo, rửa giải bằng 30-45% axetonitril trong 0,1% axit trifloaxetic nước để tách hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 347C

5-Clo-6-((cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tách như được mô tả trong ví dụ 347B.

Ví dụ 347D

N-({5-Clo-6-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 347B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,17 - 4,34 (m, 3H), 3,11 (s, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,24 - 2,42 (m, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,66 - 1,82 (m, 3H), 1,55 (d, 2H), 1,31 - 1,44 (m, 4H), 1,12 - 1,27 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 348

N-({5-Clo-6-[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 347C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,47 - 7,58 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,11 (s, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,33 (d, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,63 - 1,77 (m, 1H), 1,48 - 1,60 (m, 4H), 1,35 - 1,48 (m, 4H), 1,20 - 1,33 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 349

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-[(2,2-difloxyclopropyl)amino]xyclohexyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2,2-difloxyclopropanamin hydroclorua thay cho 3-(xyclopropylamino)propannitril trong ví dụ 340D. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,60 (s, 1H), 8,47 (m, 2H), 8,12 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,05 (m, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 2,25 (m, 4H), 2,01 (m, 4H), 1,38 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 350

N-({5-Clo-6-[(cis-1-flo-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 350A

Etyl spiro[benzo[d][1,3]dioxole-2,1'-xyclohexan]-4'-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 4-oxoxyclohexancarboxylat (22,75g) và pyrocatechol (14,75g) trong toluen (200ml) được bổ sung lượng xúc tác của axit para-toluensulfonic monohydrat và hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện hồi lưu và bẫy Dean-Stark qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng dietyl ete (600ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước, nước và nước muối. Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4, hỗn hợp được lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 350B

Etyl 4'-flospiro[benzo[d][1,3]dioxole-2,1'-xyclohexan]-4'-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 350A (5,25g) trong tetrahydrofuran (40ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa lithi diisopropylamit (12ml, 2,0M trong tetrahydrofuran/heptan/etylbenzen) ở 0°C. Dung dịch được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và sau đó được chuyển bằng ống thông vào dung dịch đã được làm lạnh trước (0°C) đang được khuấy trộn chứa N-flobenzensulfonnimit (7,89g) trong tetrahydrofuran khan (20ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và sau đó ở 20°C

trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót lên dung dịch NH_4Cl trong nước và chiết bằng dietyl ete (3x200ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi tạo ra sản phẩm thô.

Ví dụ 350C

(4'-Flospiro[benzo[d][1,3]dioxole-2,1'-xyclohexan]-4'-yl)metanol

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 350B (23g) trong tetrahydrofuran (150ml) được bổ sung lithi nhôm hydrua (3,11g). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Dung dịch NaOH 2N trong nước được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (600ml) và rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được cho lên cột analogic 600g và rửa giải bằng từ 10% đến 20% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 350D

5-Clo-6-((4'-flospiro[benzo[d][1,3]dioxole-2,1'-xyclohexan]-4'-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 350C (89mg) trong N,N-dimetylformamit (3ml) được bổ sung NaH (65% trong dầu khoáng, 36mg). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, và sau đó 5,6-diclopyridin-3-sulfonamit (85mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được rót lên dung dịch NH_4Cl trong nước và chiết bằng etyl axetat (100ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc và làm bay hơi dung môi, bã được cho lên cột silicagel và, rửa giải bằng 30% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 350E

5-Clo-6-((1-flo-4-oxoxyclohexyl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 350D (1,6g) và pyridinium p-toluensulfonat (1,2g) trong axeton (10ml) được bổ sung nước (2ml) và hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện chiếu xạ vi sóng ở 100^{O}C trong 10 phút. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan (300ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước, nước,

nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 350F

5-Clo-6-((cis-1-flo-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 350E (336mg) trong tetrahydrofuran(10ml) được bổ sung $NaBH_4$ (75mg). Hỗn hợp này được khuấy trong 45 phút. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (300ml) và rửa bằng dung dịch NaPH 2N trong nước, nước, và nước muối. Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4, hỗn hợp được lọc và dung môi được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô.

Ví dụ 350G

N-({5-Clo-6-[(cis-1-flo-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 350F thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,63 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 2,25 (m, 6H), 1,99 (m, 4H), 1,58 (m, 8 H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 351

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-nitro-4-(2-oxaspiro[3,5]non-7-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 351A

Dietyl 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8,8-dicarboxylat

Bình phản ứng đáy tròn dung tích 500ml được nạp diisopropylamin (16ml) và tetrahydrofuran (311ml). Dung dịch được làm lạnh đến -78°C trong N_2 và n-BuLi (2,5M trong hexan, 44,8ml)) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong

30 phút ở -78°C và etyl 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carboxylat (20g) được bổ sung dưới dạng dung dịch tetrahydrofuran (khoảng 10ml). Dung dịch được khuấy ở -78°C trong 1 giờ và etyl cloroformat (9ml) được bổ sung vào ở dạng tinh khiết. Sau khi khuấy trộn ở -78°C trong 10 phút, hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước và được pha loãng bằng dietyl ete. Các lớp được tách ra, lớp nước được chiết bằng dietyl ete và phần hữu cơ thu gom được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô bằng cách làm bay hơi quay. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh pha thường (Analogix, 0-65% hexan/etyl axetat).

Ví dụ 351B

1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8,8-diyldimetanol

Bình đáy tròn dung tích 1 lít được bổ sung hợp chất thu được từ ví dụ 351A (26,6g) và tetrahydrofuran (310ml) để tạo ra dung dịch không màu. Dung dịch được làm lạnh đến 0°C và lithi nhôm hydrua (2M trong tetrahydrofuran, 62ml) được bổ sung qua xy lanh. Hỗn hợp phản ứng được để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp được làm lạnh trở lại 0°C và tôi từ từ bằng 4,7ml nước, 4,7ml dung dịch NaOH 10% trong nước và 14ml nước. Hỗn hợp được để khuấy trộn cho tới khi muối được tạo thành và sau đó được lọc qua phễu Buchner chứa silicagel Supelco 90mm. Phần lọc được cô bằng cách làm bay hơi quay và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh pha thường (Analogix, 0-80% hexan/etyl axetat).

Ví dụ 351C

2,8,11-Trioxa-dispiro[3,2,4]tridecan

1. Bình đáy tròn dung tích 1 lít được bổ sung hợp chất thu được từ ví dụ 351B (13g) trong tetrahydrofuran (321ml). Dung dịch được làm lạnh đến -78°C trong N_2 và n-BuLi (25,7ml) được bổ sung nhỏ giọt qua xy lanh. Sau khi thêm xong, hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và dung dịch tetrahydrofuran chứa 4-toluensulfonyl clorua (12,25g) được bổ sung qua phễu thêm. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy trộn qua đêm, và làm ấm từ từ tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -78°C và n-BuLi (25,7ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước và pha loãng bằng dietyl ete. Các lớp được tách ra, lớp nước chiết bằng

dietyl ete và phần hữu cơ thu gom được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô bằng cách làm bay hơi quay. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh pha thường (Analogix, 0-20% axeton / hexan).

Ví dụ 351D

2-Oxaspiro[3,5]nonan-7-on

Bình phản ứng đáy tròn dung tích 500ml được bổ sung hợp chất thu được từ ví dụ 351C (11g) trong dung dịch axit axetic 80% trong nước (200ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 65°C và khuấy trong khoảng 4 giờ. Hầu hết axit axetic và nước được loại bỏ bằng cách làm bay hơi quay và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh pha thường (Analogix, 0-65% hexan/etyl axetat).

Ví dụ 351E

7-Metylen-2-oxaspiro[3,5]nonan

Bình phản ứng đáy tròn dung tích 250ml được bổ sung vào metyltriphenylphospho iodua (4,33g) trong tetrahydrofuran (35,7ml) để tạo ra huyền phù. Huyền phù được làm lạnh đến -15°C. n-BuLi (2,5 M trong hexan, 4,28ml) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp này được khuấy ở -15°C trong 40 phút và hợp chất thu được từ ví dụ 351D (1g) được bổ sung dưới dạng dung dịch tetrahydrofuran (khoảng 5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở -15°C trong khoảng 15 phút và làm ấm tới nhiệt độ trong phòng. Sau 1,5 giờ, phản ứng hoàn thành và được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước và pha loãng bằng dietyl ete. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết (2x) bằng dietyl ete. Phần hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô bằng cách làm bay hơi quay. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (Analogix, 80 g Grace cột silicagel, 0-50% hexan/etyl axetat).

Ví dụ 351F

2-Oxaspiro[3,5]nonan-7-ylmetanol

Bình phản ứng đáy tròn dung tích 25ml được bổ sung hợp chất thu được từ ví dụ 351E (568mg) và hợp chất thu được từ ví dụ 351F tetrahydrofuran (4,11ml) để tạo ra dung dịch không màu. 9-Borabixyclo[3,3,1]nonan (0,5 M trong tetrahydrofuran, 24,7ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được để khuấy trộn trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Etanol (11ml) được bổ sung tiếp đó là dung dịch NaOH trong

nước (5M, 4,11ml) và sau đó hydrogen peroxit (2,1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô bằng cách làm bay hơi quay, và pha loãng bằng nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3x) và phần hữu cơ thu gom được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô bằng cách làm bay hơi quay. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh pha thường (Analogix, 80 g Grace, 0-70% hexan/etyl axetat).

Ví dụ 351G

4-(2-Oxaspiro[3,5]nonan-7-ylmetoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 351G được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ ví dụ 351F thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 351H

2-(1H-Pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-(4-(2-oxaspiro[3,5]nonan-7-ylmetoxy)-3-nitrophenylsulfonyl)-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 sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 351G thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H) 8,34 (s, 1H) 8,03 (d, 2H) 7,45 - 7,57 (m, 3H) 7,30 - 7,40 (m, 3H) 7,04 (d, 2H) 6,67 (dd, 1H) 6,39 (dd, 1H) 6,17 - 6,23 (m, 1H) 4,29 (s, 2H) 4,20 (s, 2H) 4,00 (d, 2H) 3,08 (s, 4H) 2,73 - 2,90 (m, 2H) 2,72 (s, 1H) 2,01 - 2,32 (m, 6H) 1,96 (s, 2H) 1,64 - 1,78 (m, 4H) 1,33 - 1,50 (m, 6H) 0,96 - 1,15 (m, 2H) 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 352

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 352A

4-((Trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 341F thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 352B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 352A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F và hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,66 (s, 1H), 8,31 (br s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,07 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,24 (m, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,71 (m, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,38 (m, 4H), 1,22 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,91 (s, 6H).

Ví dụ 353

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-5,5-bis(flometyl)xyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 353A

1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8,8-diylbis(metylen) bis(4-metylbenzensulfonat)

Bình phản ứng đáy tròn dung tích 500ml được bổ sung hợp chất thu được từ ví dụ 351B (10g) và diclometan (165ml) để tạo ra dung dịch không màu. Trietylamin (24,1ml) và toluen-2-sulfonyl clorua (19,8g) được bổ sung vào, tiếp đó là 4-dimetylaminopyridin (0,604g). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu qua đêm. Dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước được bổ sung vào tiếp đó là pha loãng bằng nước và một lượng diclometan nữa. Lớp nước được chiết bằng diclometan (2x) và phần hữu cơ thu gom được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô bằng cách làm bay hơi quay. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh pha thường (Analogix, 0-55% hexan/etyl axetat).

Ví dụ 353B

8,8-Bis(flometyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan

Bình phản ứng đáy tròn dung tích 500ml được bổ sung hợp chất thu được từ ví dụ 353A (20g). tetra-*n*-Butylamoni florua (1M trong tetrahydrofuran, 200ml) được bổ sung vào và dung dịch tạo ra được hồi lưu trong 6 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng dietyl ete và rửa bằng nước (3x). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô bằng cách làm bay hơi quay. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh pha thường (Analogix, 0-30% hexan/etyl axetat).

Ví dụ 353C

4,4-Bis(flometyl)xyclohexanon

Bình đáy tròn dung tích 250mml được bổ sung hợp chất thu được từ ví dụ 353B (1,1g) và dung dịch axit axetic 80% trong nước (50ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 65 °C trong 3 giờ, làm nguội và cô bằng cách làm bay hơi quay để loại bỏ hầu hết axit axetic và nước. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh pha thường (Analogix, 0-50% hexan/etyl axetat).

Ví dụ 353D

2-Clo-5,5-bis(flometyl)xyclohex-1-encarbaldehyt

Bình quả lê dung tích 100ml được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (498µl) và diclometan (8,9ml) để tạo ra dung dịch không màu. Dung dịch được làm lạnh đến 0°C và $POCl_3$ (550µl) được bổ sung nhỏ giọt và sau đó hỗn hợp được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Đồng thời, bình quả lê dung tích 100ml được bổ sung hợp chất thu được từ ví dụ 353C (870mg, 5,36mmol) trong diclometan (8941µl) để tạo ra dung dịch không màu. Sau đó, chất phản ứng Vilsmeier được hấp thụ trong xy lanh và thêm nhỏ giọt vào dung dịch 4,4-bis(flometyl)xyclohexanon (870mg) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo ra được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và nước đá, làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và chiết bằng diclometan (3 x 30ml). Pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô bằng cách làm bay hơi quay. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh pha thường (Analogix (0-60% hexan/etyl axetat).

Ví dụ 353E

2-(4-Clophenyl)-5,5-bis(flometyl)xyclohex-1-encarbaldehyt

Lọ phản ứng dung tích 20ml được bổ sung hợp chất thu được từ ví dụ 353D (460mg), axit 4-clophenylboronic (414mg), kali cacbonat (762mg), tetrabutylamoni bromua (711mg), paladi (II) axetat (14,85mg) và nước (2450µl) để tạo ra huyền phù, huyền phù này được loại khí bằng N_2 trong 2 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 45°C qua đêm, làm nguội, và rót lên phễu Supelco silicagel Buchner, rửa vài lần bằng etyl axetat. Phần lọc được cô bằng cách làm bay hơi quay và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh pha thường (Analogix, 0-60% hexan/etyl axetat).

Ví dụ 353F

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-bis(flometyl)xyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Lọ phản ứng dung tích 20ml được bổ sung hợp chất thu được từ ví dụ 353E (240mg), hợp chất thu được từ ví dụ 15F (297mg) và diclometan (4,2ml). Natri triaxetoxyborohydrua (268mg) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cho trực tiếp lên silicagel và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh pha thường (Analogix, 0-80% hexan/etyl axetat).

Ví dụ 353G

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-bis(flometyl)xyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 353F thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 15G trong ví dụ 15 H.

Ví dụ 353H

2-(1H-Pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-bis(flometyl)xyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 353H được điều chế bằng cách thay hợp chất thu được từ ví dụ 3J bằng hợp chất thu được từ ví dụ 353G và hợp chất thu được từ ví dụ 11B bằng hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ11,69 (s, 1H) 11,44 (s, 1H) 8,48 - 8,70 (m, 1H) 8,05 (d, 2H) 7,81 (dd, 1H) 7,46 - 7,59 (m, 3H) 7,35 (d, 2H) 7,12 (d, 2H) 6,68 (dd, 1H) 6,40 (dd, 1H)

6,16 (d, 1H) 4,39 - 4,49 (m, 2H) 4,23 - 4,35 (m, 2H) 3,85 (dd, *J*=11,87, 2,71 Hz, 2H) 3,20 - 3,30 (m, 4H) 2,98 - 3,10 (m, 4H) 2,66 - 2,77 (m, 2H) 2,11 - 2,30 (m, 6H) 2,02 - 2,12 (m, 3H) 1,99 (s, 1H) 1,82 - 1,97 (m, 1H) 1,54 - 1,67 (m, 4H) 1,20 - 1,34 (m, 2H).

Ví dụ 354

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 354A

Tert-butyl 2-((2-nitro-4-sulfamoylphenoxy)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng tert-butyl 2-(hydroxymetyl)-morpholin-4-carboxylat thay cho tetrahydro-2H-pyran-4-yl-metanol thu được từ ví dụ 24A.

Ví dụ 354B

4-(Morpholin-2-ylmetoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 354A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 113A trong ví dụ 134A.

Ví dụ 354C

4-((4-Xyclopropylmorpholin-2-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 354B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 173A trong ví dụ 173B.

Ví dụ 354D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 354C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 12,98 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,31 (dd, 1H),4,22 (dd, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,83 (d,

1H), 3,56 (dt, 1H), 3,07 (m, 5H), 2,77 (s, 2H), 2,68 (d, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,40 (m, 4H).

Ví dụ 355

N-({5-Clo-6-[(trans-1-flo-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 355A

5-Clo-6-((trans-1-flo-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Dung dịch được làm lạnh (0°C) chứa hợp chất thu được từ ví dụ 350E (1,2g) trong tetrahydrofuran (30ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa metylmagie bromua (5ml, 3,0M trong ete). Khi thêm, hỗn hợp phản ứng hóa rắn. Một lượng tetrahydrofuran nữa (10ml) được bổ sung vào hỗn hợp và việc khuấy trộn được tiếp tục trong 1 giờ. Hỗn hợp được rót lên dung dịch NH_4Cl trong nước và chiết bằng etyl axetat (3x 150ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Hỗn hợp được lọc và cô. Bã được hòa tan trong dimetylsulfoxit/metanol (20ml, 1:1) và cho lên cho lên Gilson, C18(100A) 250x121,2 mm (10 micron), cùng với từ 30% axetonitril đến 65% axetonitril trong 40 phút để tách hai chất đồng phân và tách hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 355B

N-({5-Clo-6-[(trans-1-flo-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 355A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^1H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,63 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 2,25 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), 1,83 (m, 4H), 1,44 (m, 6H), 1,14 (s, 3H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 356

N-({5-Clo-6-[(cis-1-flo-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 356A

5-Clo-6-((cis-1-flo-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 355A.

Ví dụ 356B

N-({5-Clo-6-[(cis-1-flo-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 356A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,89 (d, 2H), 2,27 (m, 5 H), 1,93 (m, 4H), 1,66 (m, 4H), 1,43 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 357

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-xyano-4-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 357A

Etyl 4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-carboxylat

1-T*ert*-butyl 4-etyl 4-flopiperidin-1,4-dicarboxylat (1,000g) được bổ sung HCl (4,0M trong dioxan, 4,54ml). Sau 1 giờ hỗn hợp phản ứng được cô và làm khô trong chân không cao. Chất rắn tạo ra được hòa tan trong diclometan (5ml) và xử lý bằng natri triaxetoxyborohydrua (1,155g) và oxetan-3-on (0,262g) và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (20ml) và chiết vào trong diclometan (2 x 25ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký

trên silicagel (Reveleris 80g), rửa giải bằng gradien từ 0,5% đến 3,75% metanol/diclometan trong 40 phút (lưu lượng = 30mL/phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 357B

(4-Flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metanol

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 357A (0,59g) trong tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung lithi nhôm hydrua (1,80ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được lấy ra khỏi chậu nước đá và để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nhỏ giọt 0,6ml nước, tiếp đó là 0,2ml dung dịch NaPH 2N trong nước. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và rửa bằng etyl axetat (50ml). Hỗn hợp và bã được cho lên silicagel (Reveleris 40g) và rửa giải bằng cách sử dụng gradien từ 0,75% đến 7,5% metanol/diclometan trong 30 phút (lưu lượng = 40ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 357C

3-Xyano-4-((4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metoxy)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 357B thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 284A.

Ví dụ 357D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-xyano-4-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 357C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit- d_6) δ 11,67 (s, 1H), 11,49 - 11,14 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,51 (dd, 3H), 7,43 - 7,26 (m, 3H), 7,12 - 6,96 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,34 (d, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,09 (s, 8H), 2,39 - 1,66 (m, 14H), 1,39 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 358

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-etyl-4-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 358A

Benzyl (4-etyl-4-hydroxyxyclohexyl)metylcarbamat

Dung dịch được khuấy mạnh chứa benzyl (4-oxoxyclohexyl)metylcarbamat (1g) trong tetrahydrofuran (20ml) ở -78°C được bổ sung từ từ dung dịch etylmagie bromua 1M (11,48ml, 11,48mmol) trong ete. Sau khi thêm xong, hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 2 giờ và được làm ấm tới 0°C, và khuấy trong chậu nước đá trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl trong nước lạnh. Chất kết tủa được lọc ra và rửa bằng etyl axetat. Phần lọc được cô. Bã được hòa tan trong diclometan và cho lên hệ tinh chế Analogix, và rửa giải bằng 0 - 50% etyl axetat trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 358B

4-(Aminometyl)-1-etylxyclohexanol

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 358A (500mg) và 10% Pd/C (100mg) trong tetrahydrofuran (15ml) được khuấy trong H_2 trong 3 giờ. Chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 358C

4-((Trans-4-etyl-4-hydroxyxyclohexyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 358B (270mg) và 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (417mg) trong tetrahydrofuran được xử lý bằng trietylamin (0,8ml) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước. Hỗn hợp tạo ra được trung hòa bằng dung dịch HCl hoãng trong nước, và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo, rửa giải bằng 40-55% axetonitril trong dung dịch axit trifloaxetic 0,1% trong nước để tách hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 358D

4-((Cis-4-etyl-4-hydroxyxyclohexyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tách như được mô tả trong ví dụ 358C.

Ví dụ 358E

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-etyl-4-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 358C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,69 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,56 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,45 - 7,57 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,00 - 7,10 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,24 - 3,31 (m, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,54 - 1,73 (m, 5 H), 1,35 - 1,47 (m, 4H), 1,20 - 1,32 (m, 2H), 1,03 - 1,18 (m, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,81 (t, 3H).

Ví dụ 359

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(cis-4-etyl-4-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 358D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,69 (s, 1H), 11,34 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,01 - 7,10 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,26 (t, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,10 - 2,26 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,46 - 1,61 (m, 5 H), 1,28 - 1,46 (m, 6H), 1,12 - 1,24 (m, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,82 (t, 3H).

Ví dụ 360

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-5-(metoxymetyl)-5-metylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 360A

Etyl 8-metyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carboxylat

Bình phản ứng đáy tròn dung tích 500ml được bổ sung vào diisopropylamin (7,98ml) trong tetrahydrofuran (233ml) để tạo ra dung dịch không màu. Hỗn hợp được làm lạnh đến -78°C trong N_2 và n-BuLi (2,5 M trong hexan, 22,40ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút và etyl 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carboxylat (10g) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy trộn trong 1,5 giờ, trong lúc này CH_3I (4,38ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng qua đêm kết hợp khuấy trộn. Nước được bổ sung vào và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Phần hữu cơ thu gom được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô bằng cách làm bay hơi quay. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh pha thường (Analogix, 0-50% hexan/etyl axetat).

Ví dụ 360B

(8-Metyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)metanol

Bình đáy tròn dung tích 500ml được bổ sung lithi nhôm hydrua (1,772g) trong tetrahydrofuran (234ml) để tạo ra huyền phù. Huyền phù này được làm lạnh đến 0°C và etyl 8-metyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carboxylat (10,66g) được bổ sung qua phễu thêm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó làm lạnh trở lại 0°C. Lithi nhôm hydrua dư được tôi từ từ bằng 1,8ml nước, 1,8ml dung dịch NaOH trong nước (5N) và 5,6ml nước. Huyền phù được khuấy cho tới khi muối chuyển thành màu trắng và sau đó được lọc qua đệm silicagel. Phần lọc được cô bằng cách làm bay hơi quay và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh pha thường (Analogix, 0-75% hexan/etyl axetat).

Ví dụ 360C

8-(Metoxymetyl)-8-metyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan

Bình phản ứng đáy tròn dung tích 250ml được bổ sung vào NaH (0,902g) và tetrahydrofuran (37,6ml) để tạo ra huyền phù. Hợp chất thu được từ ví dụ 360B được bổ sung vào dưới dạng dung dịch tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù được khuấy trong 30 phút và sau đó CH_3I (0,611ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong N_2 qua đêm, tôi cẩn thận bằng nước muối và pha loãng bằng nước và ete. Lớp nước được chiết bằng ete (2x) và phần hữu cơ thu gom được làm khô

(Na_2SO_4), lọc và cô bằng cách làm bay hơi quay. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (Analogix, 0-60% hexan/etyl axetat).

Ví dụ 360D

4-(Metoxymetyl)-4-metylxyclohexanon

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 360C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 353B trong ví dụ 353C.

Ví dụ 360E

2-Clo-5-(metoxymetyl)-5-metylxyclohex-1-encarbaldehyt

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 360D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 353C trong ví dụ 353D.

Ví dụ 360F

2-(4-Clophenyl)-5-(metoxymetyl)-5-metylxyclohex-1-encarbaldehyt

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 360E thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 353D trong ví dụ 353E.

Ví dụ 360G

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5-(metoxymetyl)-5-metylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 360F thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 353E trong ví dụ 353F.

Ví dụ 360H

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5-(metoxymetyl)-5-metylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 360G thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 15G trong ví dụ 15H.

Ví dụ 360I

2-(1H-Pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5-(metoxymetyl)-5-metylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay hợp chất thu được từ ví dụ 3J bằng hợp chất thu được từ ví dụ 360H và hợp chất thu được từ ví dụ 11B bằng hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (s, 1H) 11,43 (s, 1H) 8,45 - 8,72 (m, 2H) 8,04 (d,1 H) 7,80 (dd,1 H) 7,44 - 7,61 (m, 3H) 7,34 (d, 2H) 6,99 - 7,20 (m, 3H) 6,68 (dd, 1H) 6,39 (dd, 1H) 6,18 (d, 1H) 3,85 (dd, 2H) 3,25 - 3,30 (m, 4H) 3,24 (s, 3H) 3,02 - 3,17 (m, 6H) 2,72 (dd, 2H) 2,18 (s, 5 H) 2,03 - 2,13 (m, 2H) 1,81 - 1,93 (m, 2H) 1,57 - 1,67 (m, 2H) 1,47 - 1,56 (m, 1H) 1,17 - 1,41 (m, 3H) 0,91 (s, 3H).

Ví dụ 361

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-nitro-4-({[(2S)-4-(oxetan-3-yl)morpholin-2-yl]metyl}amino)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 361A

(S)-3-Nitro-4-((4-(oxetan-3-yl)morpholin-2-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 259E thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và 3-oxetanon thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 361B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-nitro-4-({[(2S)-4-(oxetan-3-yl)morpholin-2-yl]metyl}amino)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 361A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,64 (m, 4H), 3,93 (m, 1H),3,89 (d, 1H), 3,68 (dt, 1H), 3,53-3,35 (m, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,72 (d, 1H), 2,44 (d, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,85 (t, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 362

N-({3-Clo-4-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 362A

3-Clo-4-(((1*r*, 4*r*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy)benzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 34lF (300mg) trong N,N-dimetylformamit (10ml) được bổ sung nhỏ giọt natri hydrua (416mg). Huyền phù tạo ra được khuấy trong 15 phút. 3-Clo-4-flobenzensulfonamit (425mg) được bổ sung vào và việc khuấy trộn được tiếp tục trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và độ pH được điều chỉnh tới khoảng 7. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước muối (75ml) và chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm thô được tách từ lớp metylen clorua khan bằng cách cô và được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng bước gradient 10, 25, 50 % etyl axetat trong metylen clorua để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 362B

N-({3-Clo-4-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 362A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (400MHz, pyridin- d_5) δ 13,07 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,69 - 7,67 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (m, 2H), 5,34 (br s, 2H), 3,82 (d, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,97 - 1,85 (m, 7H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,44 - 1,32 (m, 7H), 0,94 (m, 6H).

Ví dụ 363

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-[(2-xyanoetyl)(xyclopropyl)amino]-1-floxyclohexyl}metoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 363A

4-((4'-Flospiro[benzo[d][1,3]dioxole-2,1'-xyclohexan]-4'-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 350C (495mg) trong N,N-dimetylformamit (6ml) được bổ sung NaH (65% trong dầu khoáng, 320mg). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, và sau đó 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (457mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được rót lên dung dịch NH_4Cl trong nước và chiết bằng etyl axetat (300ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc và làm bay hơi dung môi, bã được cho lên cột silicagel và rửa giải bằng 30% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 363B

4-((1-Flo-4-oxoxyclohexyl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 363A (860mg) trong etanol (30ml) được bổ sung HCl đậm đặc (10ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được trung hòa bằng Na_2CO_3 rắn và chiết bằng diclometan (300ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước, nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 363C

4-((4-((2-Xyanoetyl)(xyclopropyl)amino)-1-floxyclohexyl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 363B (200mg) trong diclometan (6ml) được bổ sung 3-(xyclopropylamino)propannitril (64mg), tiếp đó là natri triaxetoxyborohydrua (184mg). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan (400ml) và rửa bằng dung dịch NaPH 2N trong nước, nước, và nước muối. Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4, hỗn hợp được lọc và làm bay hơi dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 363D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-[(2-xyanoetyl)(xyclopropyl)amino]-1-floxyclohexyl}metoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 363C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,66 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,88 (m, 3H), 2,67 (m, 4H), 2,09 (m, 10 H), 1,49 (m, 9 H), 0,93 (s, 6H), 0,45 (m, 4H).

Ví dụ 364

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-nitro-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 364A

Axit 6-amino-5-nitropyridin-3-sulfonic

Axit 6-aminopyridin-3-sulfonic (20g) trong dung dịch H_2SO_4 đậm đặc (80ml) được gia nhiệt ở 50°C cho tới khi nó hòa tan hoàn toàn. Dung dịch này được bổ sung từ từ HNO_3 bốc khói trong 20 phút, sao cho nhiệt độ bên trong không vượt quá 55°C. Sau khi thêm xong, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 1 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, nó được rót vào 150g nước đá. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ nữa. Bình phản ứng được làm lạnh tới 0°C, và giữ ở 0°C trong 2 giờ nữa. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc, và rửa bằng nước/etanol lạnh (20ml, 1:1), tiếp đó là dietyl ete (10ml). Chất rắn được làm khô trong lò chân không qua đêm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 364B

Axit 6-hydroxy-5-nitropyridin-3-sulfonic

Hợp chất thu được từ ví dụ 364A (4,0g) trong dung dịch HCl trong nước (37%, 12ml) và nước (50ml) được xử lý bằng natri nitrit (1,19g) trong nước (8ml) nhỏ giọt ở 0°C. Sau khi thêm xong, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Nước được chưng cất để tạo ra bã khô. Sau khi bã được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch chứa etanol/nước

(20ml, 1:1) được bổ sung vào. Huyền phù tạo ra được làm lạnh tới 0°C, và giữ ở 0°C trong 1 giờ. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 364C

6-Clo-5-nitropyridin-3-sulfonyl clorua

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 364B (2,6g), PCl_5 (5,91g), và $POCl_3$ (10ml) được gia nhiệt ở 120°C trong 4 giờ. Huyền phù ban đầu trở thành dung dịch trong suốt. $POCl_3$ dư được chưng cất. Sauk hi hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, bã được rót vào 50g nước đá nghiền. Chất rắn được chiết vào trong etyl axetat. Lớp nước được chiết bằng additional etyl axetat. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 364D

6-Clo-5-nitropyridin-3-sulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 364C trong tetrahydrofuran (10ml) được làm lạnh đến -10°C. Dung dịch này được thêm nhỏ giọt vào dung dịch amoni hydroxit đậm đặc (0,82ml). Dung dịch được khuấy ở -10°C trong 10 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất ở nhiệt độ trong phòng. Bã được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết bằng một lượng etyl axetat bổ sung. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel có sử dụng 5-50% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 364E

5-Nitro-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 364D thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin thay cho (4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin trong ví dụ 138D.

Ví dụ 364F

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-nitro-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 364E thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D,1H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,63 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47-7,48 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,21-3,27 (m, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 1,90-2,27 (m, 12H), 1,58 (dd, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,18-1,28 (m, 2H), 0,88-0,93 (m, 8H).

Ví dụ 365

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(2-oxaspiro[3,5]non-7-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 365A

7-(Azidometyl)-2-oxaspiro[3,5]nonan

Bình phản ứng đáy tròn dung tích 250ml được bổ sung hợp chất thu được từ ví dụ 351F (350mg) trong tetrahydrofuran (75,0ml) để tạo ra dung dịch không màu. Dung dịch được làm lạnh đến 0°C, triphenylphosphin (2,94g), diisopropyl azodicarboxylat (2,18ml) và diphenyl phosphorazidat (2,32ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô và tinh chế bã bằng phương pháp sắc ký cột nhanh pha thường (Analogix, 0-20% hexan/etyl axetat).

Ví dụ 365B

2-Oxaspiro[3,5]nonan-7-ylmetanamin

Bình đáy tròn dung tích 50ml được bổ sung vào 10% paladi trên than (58,7mg). Bình phản ứng được sục N_2 và hợp chất thu được từ ví dụ 365A (400mg) được bổ sung dưới dạng dung dịch metanol (10,5ml). Bình phản ứng sau đó được làm sạch vài lần bằng H_2 (sử dụng bóng) và gia nhiệt đến 45°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng

được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua xelit và phần lọc được cô bằng cách làm bay hơi quay. Bã được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 365C

4-(2-Oxaspiro[3,5]nonan-7-ylmetylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 365B thay cho 1-(tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 365D

2-(1H-Pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-(4-(2-oxaspiro[3,5]nonan-7-ylmetylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)-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 sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 365C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H) 11,25 - 11,49 (m, 1H) 8,48 - 8,66 (m, 2H) 8,03 (d, 1H) 7,79 (dd, 1H) 7,41 - 7,61 (m, 3H) 7,27 - 7,40 (m, 2H) 7,05 (t, 3H) 6,67 (dd, 1H) 6,39 (dd, 1H) 6,18 (d, 1H) 4,29 (s, 2H) 4,19 (s, 2H) 3,17 - 3,27 (m, 2H) 2,99 - 3,14 (m, 4H) 2,69 - 2,79 (m, 2H) 2,09 - 2,28 (m, 6H) 2,04 (d, 2H) 1,95 (s, 2H) 1,66 (d, 2H) 1,49 - 1,61 (m, 1H) 1,29 - 1,45 (m, 4H) 0,93 - 1,05 (m, 2H) 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 366

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyano-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 366A

Tert-butyl (4-xyano-4-metylxyclohexyl)metylcarbamat

Dung dịch lạnh (-78^{o}C) chứa tert-butyl (4-xyanoxyclohexyl)metylcarbamat (500mg) trong tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung lithi diisopropylamit (2,0ml, 2M trong heptan). Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 30 phút trước khi bổ sung CH_3I (1ml). Hỗn hợp sau đó được khuấy và nhiệt độ được để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl trong nước và hỗn

hợp được chiết bằng etyl axetat (300ml) và rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi và sắc ký silicagel (40% etyl axetat trong hexan) sản phẩm thô tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 366B

4-(Aminometyl)-1-metylxyclohexancacbonitril

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 366A (480mg) trong diclometan (10ml) được bổ sung axit trifloaxetic (10ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô trong chân không và được sử dụng trực tiếp ở phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Ví dụ 366C

4-((4-Xyano-4-metylxyclohexyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (362mg) trong tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung hợp chất thu được từ ví dụ 366B (250mg) và N,N-diisopropyletylamin (2ml) . Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (300ml) và rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 366D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyano-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 3J thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 366C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 11,37 (m, 1H), 8,59 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,17 (m, 7 H), 1,76 (m, 9 H), 1,32 (m, 9 H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 367

{[4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)amino}metyl pivalat

Hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng cách dùng clometyl pivalat thay cho clometyl butyrat trong ví dụ 368. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ□11,72 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), 7,03 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,40 (d, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,08 (br m, 4H), 2,73 (br s, 2H), 2,18 (br m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,39 (m, 2H), 1,00 (s, 9H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 368

{[4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)amino}metyl butyrat

Hợp chất thu được từ ví dụ 37E (500mg) được hòa tan trong axetonitril (3,7ml) và clometyl butyrat (77mg) và bazơ Hunig (73mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 1 ngày. Sau khi làm nguội và pha loãng bằng dimetylsulfoxit (4ml), hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC sử dụng cột C18 250 × 50mm và, rửa giải bằng 20-100% CH_3CN và 0,1% axit trifloaxetic trong nước, tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat. Muối axit trifloaxetic được hòa tan trong diclometan (6ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 50% trong nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na2SO_4 khan, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ□11,72 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), 7,03 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,40 (d, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,08 (br m, 4H), 2,73 (br s, 2H), 2,18 (m, 8H), 1,96 (s, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,39 (m, 4H), 0,92 (s, 6H), 0,75 (t, 3H).

Ví dụ 369

4-[4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}($^2H_8$)piperazin-1-yl]-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 369A

Metyl 4-[(2,2,3,3,5,5,6,6-$^2H_8$)piperazin-1-yl]-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)benzoat

Lọ dung tích 40ml được bổ sung hợp chất thu được từ ví dụ 3H (1,55g) và piperazin-d_8 (2,040g) trong dimetylsulfoxit (13ml). Dung dịch được gia nhiệt đến 85°C trong 2,5 giờ, và sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được chuyển vào bình dung tích 120ml và làm lạnh đến nhiệt độ 5-10°C. Diclometan (30ml) được bổ sung vào, sau đó nước (10ml) được bổ sung qua xy lanh trong 5 phút duy trì nhiệt độ không quá 15°C. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (4x10-15ml) cho tới khi độ pH của lớp nước bằng 8-9. Lớp hữu cơ được lọc qua Na_2SO_4 và rửa bằng diclometan (5ml), và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 369B

Metyl 4-[4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}($^2H_8$)piperazin-1-yl]-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)benzoat

Bình đáy tròn dung tích 100ml, hợp chất thu được từ ví dụ 369A (3,4g), hợp chất thu được từ ví dụ 290B (1,321g) và diclometan (3ml) được cho vào bình đáy tròn dung tích 100ml ở nhiệt độ trong phòng. Trong một bình đáy tròn 3 cổ dung tích 50ml khác, natri triaxetoxyborohydrua (1,330g) và diclometan (12ml) được bổ sung vào để tạo ra huyền phù đặc. Sau khi làm nguội bình đáy tròn dung tích 50ml đến 18-20°C, dung dịch sản phẩm cộng piperazin/aldehyt được bổ sung vào qua xy lanh trong 5 phút. Triaxetoxyborohydrua hòa tan từ từ để tạo ra dung dịch trong suốt sau ~5 phút. Sau 10 phút, dung dịch trở nên mờ đục. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 5-10°C. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (12ml) được bổ sung trong 5 phút, duy trì nhiệt độ không cao hơn 10°C. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, và dung dịch NaCl 10% (12ml), và sau đó lọc qua Na_2SO_4 và rửa bằng diclometan (4ml). Dung dịch này được cô trên máy làm bay hơi quay, và cô bằng metanol (40ml). Dung dịch tạo ra được làm lạnh tới 5-10°C, và sản phẩm kết tủa. Dung dịch được trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó lọc và rửa bằng metanol (5ml), và sản phẩm được làm khô trong không khí.

Ví dụ 369C

Axit 4-[4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}($^2H_8$)piperazin-1-yl]-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 369B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 15G trong ví dụ 15H.

Ví dụ 369D

4-[4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}($^2H_8$)piperazin-1-yl]-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 369C (2,0g), hợp chất thu được từ ví dụ 1F (1,1g) và N,N-dimetylpyridin-4-amin (0,7g) trong diclometan (20ml) được bổ sung 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit hydroclorua (0,8g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng N,N-dimetyletan-1,2-diamin (0,6g) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng dung dịch axit axetic 20% trong nước và rửa bằng dung dịch NaCl 5% trong nước. Metanol (2ml) và etyl axetat (18ml) được bổ sung vào và chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 11,71 (s, 1H), 11,37 (s, br, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 3H), 7,31 - 7,34 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,01 - 7,03 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,21 - 3,30 (m, 4H), 3,00 – 3,10 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,05 - 2,24 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,80 - 1,93 (m, 1H), 1,55 - 1,64 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,18 - 1,31 (m, 2H), 0,90 (s, 6H).

Ví dụ 370

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-{[3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl]sulfonyl}benzamit

Ví dụ 370A

5-Amino-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)pyridin-3-sulfonamit

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 364E (0,16g) và 5% paladi trên than (0,025g) trong etanol (5ml) được xử lý bằng bóng hydro. Hỗn hợp phản ứng được

khuấy qua đêm. Chất rắn được lọc ra. Phần lọc được cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 370B

3-((Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-sulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 370A (0,085g) trong nước (10ml) được xử lý bằng H_2SO_4 đậm đặc (0,5ml). Dung dịch được làm lạnh đến 0°C. Dung dịch này được bổ sung vào $NaNO_2$ (0,023g) trong nước (1ml) nhỏ giọt. Dung dịch được khuấy trong 1 giờ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, và chiết 3 lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 370C

2-(1H-Pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-ylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 370B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D,1H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,60 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45-7,46 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,63 (d, 2H), 3,80 (dd, 2H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,16 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,19-2,29 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,33-1,41 (m, 6H), 0,93 (s, 2H).

Ví dụ 371

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(6-{[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-5-nitropyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 371A

6-((Trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metylamino)-5-nitropyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 364D thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và hợp chất thu được từ ví dụ 376B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 138C trong ví dụ 138D. Hợp chất nêu ở đề

mục này được tách bằng hệ HPLC Gilson điều chế pha đảo có sử dụng cột Phenomenex điều chế (Luna, 5µ, C18(2), 250x21,20mm, 5Å), rửa giải bằng 20-80% axetonitril trong nước với 0,1% TFA.

Ví dụ 371B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(6-{[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-5-nitropyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 371A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,63 (s, 1H), 11,53 - 10,99 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,71 (dd, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,61 - 7,44 (m, 3H), 7,44 - 7,28 (m, 2H), 7,12 - 6,97 (m, 2H), 6,76 - 6,61 (m, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,48 (t, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,24 (dd, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,37 (ddd, 11H), 1,07 (s, 3H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 372

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(5-xyano-6-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 372A

Etyl 4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-carboxylat

1-*Tert*-butyl 4-etyl 4-flopiperidin-1,4-dicarboxylat (1,00g) được bổ sung HCl (4,0M trong dioxan, 4,54ml). Sau 1 giờ hỗn hợp phản ứng được cô và làm khô trong chân không cao. Chất rắn tạo ra được hòa tan trong diclometan (5ml) và xử lý bằng natri triaxetoxyborohydrua (1,155g) và oxetan-3-on (0,262g) và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (20ml) và chiết vào trong diclometan (2 x 25ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký trên silicagel (Reveleris 80g), rửa giải bằng gradien từ 0,5% đến 3,75% metanol/diclometan trong 40 phút (lưu lượng = 30ml/phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 372B

(4-Flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metanol

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 372A (0,59g) trong tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung lithi nhôm hydrua (1,80ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được lấy ra khỏi chậu nước đá và để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm nhỏ giọt 0,6ml nước, tiếp đó là 0,2ml dung dịch NaPH 2N trong nước. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đất chứa tảo silic và rửa bằng etyl axetat (50ml). Pha hữu cơ được cô và cho lên silicagel (Reveleris 40g) và rửa giải bằng cách sử dụng gradien từ 0,75% đến 7,5% metanol/diclometan trong 30 phút (lưu lượng = 40ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 372C

5-Bromo-6-((4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 372B thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol và hợp chất thu được từ ví dụ 36A thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 24A.

Ví dụ 372D

5-Xyano-6-((4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 372C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 36B trong ví dụ 36C.

Ví dụ 372E

2-(1H-Pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(5-xyano-6-((4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-ylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 372D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,58 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48 - 7,30 (m, 4H), 7,06 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,37 - 6,22 (m, 2H), 4,65 - 4,40 (m, 6H), 3,58 (s, 1H), 3,12 (s, 6H), 2,84 - 2,59 (m, 4H), 2,17 (s, 6H), 1,96 (d, 6H), 1,41 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 373

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)morpholin-4-carboxamit

Ví dụ 373A

Morpholin-4-carboxamit

Dung dịch chứa morpholin-4-cacbonyl clorua (2,0g) trong metanol (10ml) và dung dịch NH_3 7N trong metanol (5ml) được khuấy ở 45°C qua đêm. Hỗn hợp được cô để tạo ra chất rắn, chất rắn này được làm khô trong chân không.

Ví dụ 373B

N-(2-Nitro-4-sulfamoylphenyl)morpholin-4-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 373A thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 24A.

Ví dụ 373C

N-(4-(N-(2-(1H-Pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-nitrophenyl)morpholin-4-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 373B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 130C trong ví dụ 130D. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,02 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,67 (m, 4H),3,58 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 374

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(metoxymetyl)xyclohexyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 374A

(4,4-Dietoxyxyclohexyl)metanol

Etyl 4,4-dietoxyxyclohexancarboxylat (6,67g) được tổng hợp theo phương pháp đã nêu trong tài liệu chuyên ngành (*European Journal of Organic Chemistry*, 2008, 5, 895) trong tetrahydrofuran (60ml) được xử lý bằng dung dịch lithi nhôm hydrua 2M trong tetrahydrofuran (14,5ml) ở 0°C trong 1 giờ. Nước (3ml) từ từ được bổ sung vào để tôi hỗn hợp phản ứng. Chất kết tủa được lọc ra và rửa bằng etyl axetat. Phần lọc được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 374B

1,1-Dietoxy-4-(metoxymetyl)xyclohexan

Hợp chất thu được từ ví dụ 374A (665mg) trong tetrahydrofuran (20ml) được xử lý bằng NaH (394mg) trong 30 phút và sau đó CH_3I (0,267ml) từ từ được bổ sung vào. Hỗn hợp tạo ra được khuấy qua đêm và hỗn hợp phản ứng được tôi bằng vài giọt nước. Hỗn hợp được cô và bã được tạo huyền phù trong nước và chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh, và rửa giải bằng 0-15% etyl axetat trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 374C

4-(Metoxymetyl)xyclohexanon

Hợp chất thu được từ ví dụ 374B (2,2g) trong hỗn hợp bao gồm nước (3ml) và axit axetic (12ml) được gia nhiệt ở 65°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô. Bã được trộn bằng nước và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và chiết bằng diclometan. Lớp diclometan được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 374D

4-(Metoxymetyl)xyclohexancacbonitril

Dung dịch lạnh (-10°C) chứa hợp chất thu được từ ví dụ 374C (1,18g) và toluensulfonylmetyl isoxyanit (2,268g) trong dimetoxyetan (3ml) và etanol tuyệt đối (0,1ml) được bổ sung (từng phần nhỏ) kali tert-butoxit (2,235g). Hỗn hợp phản ứng được tiếp tục khuấy trộn ở <5°C trong 30 phút, làm ấm tới nhiệt độ trong phòng, gia nhiệt ở 35°C trong 30 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và bã được hòa tan trong nước-nước muối, và chiết bằng

diclometan. Lớp diclometan được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh, và rửa giải bằng 5% etyl axetat trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 374E

(4-(Metoxymetyl)xyclohexyl)metanamin

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 374D (460mg) trong tetrahydrofuran (15ml) được bổ sung dung dịch lithi nhôm hydrua 2M trong tetrahydrofuran (2,252ml) từ từ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hồi lưu trong 1 giờ và làm nguội. 2ml dung dịch NaOH 2M trong nước và nước (5ml) được bổ sung vào. Chất rắn được lọc ra và rửa bằng ete. Phần lọc được cô. Bã được trộn với diclometan (50ml) và hỗn hợp tạo ra được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 374F

4-((4-(Metoxymetyl)xyclohexyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 374E (450mg) và 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (693mg) trong tetrahydrofuran (10ml) được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô và bã được tạo huyền phù trong hỗn hợp bao gồm CH_3CN, metanol và nước. Chất kết tủa được thu hồi, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 374G

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-(metoxymetyl)xyclohexyl)metylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 11D bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 374F thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,53 - 8,61 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,02 - 7,09 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,18 - 3,27 (m, 5H), 3,04 - 3,14 (m, 5H), 2,75 (s, 2H), 2,11 - 2,24 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,69 - 1,84 (m, 3H), 1,33 - 1,63 (m, 7H), 0,84 - 1,05 (m, 9H).

Ví dụ 375

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(5-clo-6-{[1-(1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 375A

Metyl 1-(thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxylat

Hỗn hợp bao gồm metyl piperidin-4-carboxylat (2,045g), 2-bromothiazol (1,64g), và Cs_2CO_3 (5,86g) trong dimetylformamit (15ml) được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra, và lớp nước được chiết 3 lần bằng etyl axetat bổ sung. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 375B

(1-(Thiazol-2-yl)piperidin-4-yl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 375A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 339A trong ví dụ 339B.

Ví dụ 375C

5-Clo-6-((1-(thiazol-2-yl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 375B thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol và hợp chất thu được từ ví dụ 40A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 36A trong ví dụ 36B.

Ví dụ 375D

2-(1H-Pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-(5-clo-6-((1-(thiazol-2-yl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-ylsulfonyl)-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 sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 375C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48-7,49 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,80 (d, 1H),

6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,92 (d, 2H), 2,98-3,10 (m, 6H), 2,86 (s, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,03-2,15 (m, 3H), 1,96 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,82-1,86 (m, 2H), 1,33-1,44 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 376

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(6-{[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-5-nitropyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 376A

Tert-butyl (4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metylcarbamat

Dung dịch chứa tert-butyl (4-oxoxyclohexyl)metylcarbamat (1,00g) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20ml) và làm lạnh đến -78°C. Metylmagie bromua (4,40ml) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở -78°C, sau đó để tăng nhiệt độ đến 0°C và khuấy trong 30 phút. Huyền phù tạo ra được tôi bằng nước (10ml), pha loãng bằng ete (50ml), rửa bằng amoni clorua (25ml), rửa bằng nước muối (25ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký trên silicagel (Reveleris 80g), rửa giải bằng cách sử dụng gradien từ 5% đến 50% etyl axetat/diclometan trong 30 phút (lưu lượng = 60ml/phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân cis và trans (2:1).

Ví dụ 376B

4-(Aminometyl)-1-metylxyclohexanol

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 376A (0,75g) trong diclometan (3ml) được bổ sung vài giọt nước tiếp đó là axit trifloaxetic (1,19ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trộn trong 2 giờ, một lượng axit trifloaxetic bổ sung (0,5ml) được bổ sung vào. Sau 4 giờ nữa, hỗn hợp phản ứng được cô và làm khô trong chân không cao. Chất rắn chứa dầu tạo ra được nghiền với dietyl ete có sử dụng siêu âm. Lọc và rửa bằng dietyl ete tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối axit trifloaxetic và hỗn hợp bao gồm các chất đồng phân cis và trans.

Ví dụ 376C

6-((Cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metylamino)-5-nitropyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 364D thay cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và hợp chất thu được từ ví dụ 376B thay cho (4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin trong ví dụ 138D. Hợp chất nêu ở đề mục này được tách bằng hệ HPLC Gilson điều chế pha đảo có sử dụng cột Phenomenex điều chế (Luna, 5µ, C18(2), 250x21,20mm, 5Å), rửa giải bằng 20-80% axetonitril trong nước cùng với 0,1% TFA.

Ví dụ 376D

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(6-{[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-5-nitropyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 376C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 11B trong ví dụ 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,64 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,47-7,54 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,48 (t, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,15-2,33 (m, 6H), 1,96 (s, 1H), 1,34-1,59 (m, 9H), 1,17-1,24 (m, 2H), 1,07 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 377

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-5-metoxy-5-metylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 378D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E và hợp chất thu được từ ví dụ 337M thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,07 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 3,20 (m, 5H), 3,06 (t, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,57 (d, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,17 (m, 6H), 1,86 (m, 5H), 1,69 (m, 4H), 1,40 (s, 3H), 1,23 (m, 5H).

Ví dụ 378

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-5-metoxy-5-metylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit

Ví dụ 378A

2-Clo-5-metoxy-5-metylxyclohex-1-encarbaldehyt

Dimetylformamit (1,298ml) trong diclometan (2,0ml) ở -10°C được xử lý nhỏ giọt bằng $POCl_3$ (1,426ml) để tạo ra dung dịch không màu. Hỗn hợp này được khuấy 5 phút và sau đó làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy 30 phút. Dung dịch được làm lạnh đến -10°C, xử lý nhỏ giọt bằng dung dịch chứa 4-metoxy-4-metylxyclohexanon (1,74g) trong diclometan (2,5ml), và khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được rót lên hỗn hợp bao gồm nước đá và dung dịch natri axetat 25% trong nước. Sau khi nước đá tan ra, hỗn hợp phản ứng được rót vào phễu tách và chiết bằng dietyl ete (4 x 125ml). Phần chiết dietyl ete được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Phần cô được sắc ký trên silicagel có sử dụng từ 0 đến 5% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải.

Ví dụ 378B

2-(4-Clophenyl)-5-metoxy-5-metylxyclohex-1-encarbaldehyt

Hợp chất thu được từ ví dụ 378A (1,55g), axit 4-clophenylboronic (1,542g), $PdOAc_2$ (0,055g), K_2CO_3 (2,84g) và tetrabuylamoni bromua (2,65g) được kết hợp bình phản ứng đáy tròn dung tích 50ml có lắp thanh khuấy từ. Nước (9,13ml) được bổ sung vào. Lọ phản ứng được sục nitơ, đậy nắp và khuấy ở 45°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa nước muối và dietyl ete. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc qua đệm xelit, cô và sắc ký trên silicagel có sử dụng từ 5 đến 20% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải.

Ví dụ 378C

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5-metoxy-5-metylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 378B thay cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất thu được từ ví dụ

15F thay cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A ngoài trừ một lượng nhỏ DMSO được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng.

Ví dụ 378D

Axit 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5-metoxy-5-metylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 378C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 15G trong ví dụ 15H.

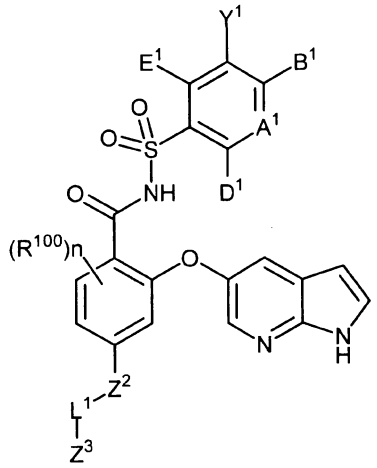
Ví dụ 378E

2-(1H-Pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5-metoxy-5-metylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 378D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 13,07 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,30 (td, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,06 (t, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,57 (d, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,16 (m, 6H), 1,81 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,57 (dd, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,21 (s, 3H).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (II):



(II),

hoặc muối chấp nhận được trong điều trị của nó, trong đó:

R^{100} là 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, CF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

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, $C(O)NH_2$ or $C(O)OR^{1A}$;

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, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, HSO_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, $C(O)NH_2$ or $C(O)OR^{1A}$;

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, $C(O)NH_2$ or $C(O)OR^{1A}$;

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, $C(O)NH_2$ or $C(O)OR^{1A}$; 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 gắn vào, là benzen, naphtylen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; và

A^2, B^1, và D^1 độc lập được chọn từ nhóm gồm 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, $C(O)NH_2$ và $C(O)OR^{1A}$; hoặc

Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là benzen, naphtylen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan or heteroxycloalken; và

A^2, D^1, và E^1 độc lập được chọn từ nhóm gồm 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, $C(O)NH_2$ và $C(O)OR^{1A}$; hoặc

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

D^1, E^1, và Y^1 độc lập được chọn từ nhóm gồm 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, $C(O)NH_2$ và $C(O)OR^{1A}$; hoặc

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

B^1, E^1, và Y^1 độc lập được chọn từ nhóm gồm 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, $C(O)NH_2$ và $C(O)OR^{1A}$;

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 R^{2A}; R^{2A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

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

R^4 là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{4A}; R^{4A} là benzen, heteroaren, 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 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm 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, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^7$, 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, 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 là alkyl chọn lọc;

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

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

R^{10} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, each of mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{10A}; R^{10A} là benzen, heteroaren, 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 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm 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}, $N(R^{12})_2$, $NHC(O)R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NHS(O)_2R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NHC(O)OR^{12}$, $R^{12}C(O)OR^{12}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{12}$, $NHC(O)N(R^{12})_2$, $NR^{12}C(O)NHR^{12}$, $NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, 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 và 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 R^{13A}; R^{13A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{14} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{14A}; R^{14A} là benzen, heteroaren, 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 R^{15A}; R^{15A} là benzen, heteroaren, 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 R^{18A}; R^{18A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{19} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{19A}; R^{19A} là benzen, heteroaren, 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 R^{20A}; R^{20A} là benzen, heteroaren, 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 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm 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}, $N(R^{22})_2$, $NHC(O)R^{22}$, $NR^{22}C(O)R^{22}$, $NHS(O)_2R^{22}$, $NR^{22}S(O)_2R^{22}$, $NHC(O)OR^{22}$, $R^{22}C(O)OR^{22}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{22}$, $NHC(O)N(R^{22})_2$, $NR^{22}C(O)NHR^{22}$, $NR^{22}C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, 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 và 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 R^{23A}; R^{23A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{24} là heteroaren, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{24A}; R^{24A} là benzen, heteroaren, 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 R^{25A}; R^{25A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

Z^2 là R^{28}, R^{29} hoặc R^{30};

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, hoặc $C(N)NHR^{37}$;

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

R^{29} là heteroarylen, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{29A}; R^{29A} là benzen, heteroaren, 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 R^{30A}; R^{30A} là benzen, heteroaren, 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 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm 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, NHR37B, N(R37B)2, NHC(O)R37B, NR37BC(O)R37B, NHS(O)2R37B, NR37BS(O)2R37B, $NHC(O)OR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)OR^{37B}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{37B}$, $NHC(O)N(R^{37B})_2$, $NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{37B}$, $C(O)N(R^{37B})_2$, 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, hoặc R^{37C};

R^{37C} là 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 R^{38A}; R^{38A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{39} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{39A}; R^{39A} là benzen, heteroaren, 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 R^{40A}; R^{40A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các gốc vòng được biểu thị bằng E^1 cùng với Y^1, Y^1 cùng với B^1, A^2 cùng với B^1, A^2 cùng với D^1, R^{1A}, R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}, R^4, R^{4A}, R^6, R^8, R^{8A}, R^9, R^{9A}, R^{10}, R10A, R13, R13A, R14, R14A, R15, R15A, R18, R18A, R19, R19A, R20, R20A, R23, R23A, R24, R24A, R25, R25A, R28, R28A, R29, R29A, R30, R30A, R38, R38A, R39, R39A, R40, và R40A độc lập không được thế, được thế hoặc được thế tiếp bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm 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 spiroalkyl hoặc heterospiroalkyl;

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 R^{58A}; R^{58A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{59} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{59A}; R^{59A} là benzen, heteroaren, 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 R^{60A}; R^{60A} là benzen, heteroaren, 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 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm 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 R^{63A}; R^{63A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{64} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{64A}; R^{64A} là benzen, heteroaren, 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 R^{65A}; R^{65A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{66} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm 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 các gốc vòng được biểu thị 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 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm 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 R^{69A}; R^{69A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{70} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{70A}; R^{70A} là benzen, heteroaren, 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 R^{71A}; R^{71A} là benzen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{72} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm 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

trong đó các gốc được biểu thị bằng 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 nhóm gồm 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, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I.

2. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó:

n là 0;

A^1 là N hoặc $C(A^2)$;

A^2 là H, ; F, Cl, Br, hoặc I;

B^1 là R^1, OR^1, NHR^1, $NHC(O)R^1$, F, Br, I, hoặc Cl;

D^1 là H, F, Cl, Br, hoặc I;

E^1 là H; và

Y^1 là H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}, NH_2, hoặc $C(O)NH_2$; hoặc Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là benzen, heteroaren, heteroxycloalken; và

A^2, D^1 và E^1 mỗi nhóm là H;

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 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm R^7, OR^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br và I;

R^7 là R^8, R^9, R^{10} hoặc R^{11};

R^8 là phenyl;

R^9 là heteroaryl;

R^{10} là xycloalkyl, xycloalkenyl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{10A};

R^{10A} là heteroaren;

R^{11} là alkyl, which is không được thế hoặc được thế with một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm R^{12}, OR^{12} và CF_3;

R^{12} là R^{14} hoặc R^{16}

R^{14} là heteroaryl;

R^{16} là alkyl;

R^{17} là alkyl, alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm R^{22}, F, Cl, Br và I;
R^{22} là heteroxycloalkyl;

Z^2 là R^{30};

L^1 là R^{37};

R^{30} là heteroxycloalkylen;

R^{37} là R^{37A};

R^{37A} là alkylen;

Z^3 là R^{38}, hoặc R^{40};

R^{38} là phenyl;

R^{40} là xycloalkyl, xycloalkenyl, hoặc heteroxycloalkenyl;

trong đó các gốc vòng được biểu thị bằng Y^1 cùng với B^1, R^4, R^8, R^{10}, R^{22}, R^{30}, R^{38}, và R^{40} độc lập không được thế, được thế hoặc được thế tiếp bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, $S(O)R^{57}$, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, OH, CN, (O), F, Cl, Br và I;

R^{57A} là spiroalkyl hoặc heterospiro alkyl;

R^{57} là R^{58}, R^{60} hoặc R^{61};

R^{58} là phenyl;

R^{60} là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

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

R^{62} là R^{65} hoặc R^{66};

R^{65} là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

R^{66} là alkyl, không được thế hoặc được thế bằng OR^{67};

R^{67} là alkyl;

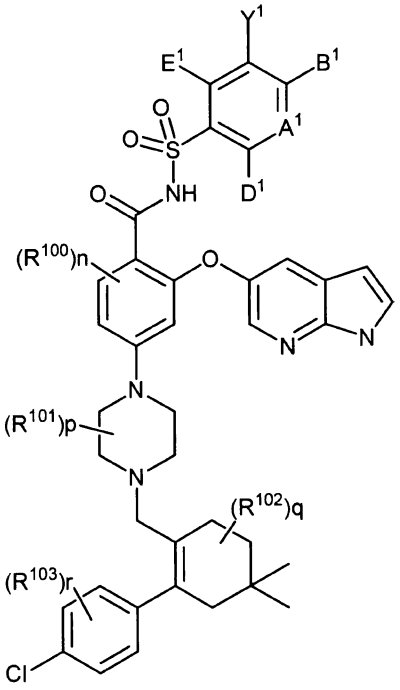
trong đó các gốc vòng được biểu thị bằng R^{57A}, R^{58}, và R^{60} không được thế hoặc được thế with một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm R^{68}, F, Cl, Br và I;

R^{68} là R^{71} hoặc R^{72};

R^{71} là Heteroxycloalkyl; và

R^{72} là alkyl, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai F.

3. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (III):



(III)

trong đó:

mỗi n, p, r, và q là 0, và mỗi R^{100}, R^{101}, R^{102}, và R^{103} không có mặt;

A^1 là N hoặc $C(A^2)$;

A^2 là H, F, Cl, Br hoặc I;

B^1 là R^1, OR^1, NHR^1, $NHC(O)R^1$, F, Br, I hoặc Cl;

D^1 là H, F, Cl, Br, hoặc I;

E^1 là H; và

Y^1 là H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}, hoặc $C(O)NH_2$; hoặc

Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, là benzen, heteroaren, hoặc heteroxycloalken; và

mỗi A^2, D^1, và E^1 là H;

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 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm R^7, OR^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br và I;

R^7 là R^8, R^9, R^{10} hoặc R^{11};

R^8 là phenyl;

R^9 là heteroaryl;

R^{10} là xycloalkyl, xycloalkenyl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{10A};

R^{10A} là heteroaren;

R^{11} là alkyl, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm R^{12}, OR^{12} và CF_3;

R^{12} là R^{14} hoặc R^{16}

R^{14} là heteroaryl;

R^{16} là alkyl;

R^{17} là alkyl, alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm R^{22}, F, Cl, Br và I;

R^{22} là heteroxycloalkyl;

trong đó các gốc vòng được biểu thị bằng Y^1 cùng với B^1, R^4, R^8, R^{10}, và R^{22}, độc lập không được thế, được thế hoặc được thế tiếp bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, SO_2R^{57}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, OH, CN, (O), F, Cl, Br, hoặc I;

R^{57A} là spiroalkyl hoặc spiroheteroalkyl;

R^{57} là R^{58}, R^{60} hoặc R^{61};

R^{58} là phenyl;

R^{60} là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

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

R^{62} là R^{65} hoặc R^{66};

R^{65} là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

R^{66} là alkyl, không được thế hoặc được thế bằng OR^{67};

R^{67} là alkyl;

trong đó các gốc vòng được biểu thị bằng R^{57A}, R^{58}, và R^{60} không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm R^{68}, F, Cl, Br và I;

R^{68} là R^{71} hoặc R^{72};

R^{71} là heteroxycloalkyl; và

R^{72} là alkyl, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai F.

4. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm:

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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy) 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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-(2-naphtylsulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

Cis-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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

Trans-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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

Trans-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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

Cis-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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

Trans-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-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

5-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)nicotinamit;

N-({5-bromo-6-[(1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(2-morpholin-4-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(3-clo-4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]sulfonyl}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

Cis-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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

Trans-N-{[4-({4-[bis(xyclopropylmetyl)amino]xyclohexyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylbut-2-ynyl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-etynyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

Trans-4-(4-{[8-(4-clophenyl)spiro[4.5]dec-7-en-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

Cis-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[8-(4-clophenyl)spiro[4.5]dec-7-en-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

Trans-4-(4-{[8-(4-clophenyl)spiro[4.5]dec-7-en-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

tert-butyl 3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl] amino}sulfonyl)-2-nitrophenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat;

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

4-(4-{[8-(4-clophenyl)spiro[4.5]dec-7-en-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-isopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

N-({5-bromo-6-[(4-etylmorpholin-3-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-morpholin-4-ylxyclopentyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-morpholin-4-ylxyclopentyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[cis-3-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl]piperidin-4-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-ylazetidin-3-yl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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-((trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit;

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-((cis-4-metoxyxyclohexyl)metoxy)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit;

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

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

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

tert-butyl 4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-nitrophenoxy]metyl}-4-flopiperidin-1-carboxylat;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[trans-4-(flometyl)-1-oxetan-3-ylpyrrolidin-3-yl]metoxy}-3-nitrophenyl) sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-xyclopropylpyrrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(metylsulfonyl)pyrrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]azetidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[1-(metylsulfonyl)pyrrolidin-3-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(4-{[(3R)-1-axetylpyrrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-metoxy-2,2-dimetylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]azetidin-3-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-oxetan-3-ylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(2S)-4,4-diflo-1-oxetan-3-ylpyrrolidin-2-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(diflometoxy)benzyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-floetyl)pyrrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-oxetan-3-ylpyrrolidin-3-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(diflometoxy)benzyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-tetrahydrofuran-3-ylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-flo-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-[3-(dimetylamino)propoxy]benzyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

N-({4-[(1S,4S)-bixyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-dihydroxybixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}-3-nitrophenyl) sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R,4R,5S,6R)-5,6-dihydroxybixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohexa-1,3-dien-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

Trans-N-({5-clo-6-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

Cis-N-({5-clo-6-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

axit (2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl} piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]metyl}morpholin-4-yl)axetic;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-(metylsulfonyl)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl} sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

etyl 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl} piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrrolidin-3-yl]amino}-3-[(triflometyl)sulfonyl] phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({4-[(1-tert-butylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrrolidin-3-yl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

tert-butyl 4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]piperazin-1-carboxylat;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-(pentaflo-λ^6-sulfanyl)-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metoxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrrolidin-3-yl]oxy}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

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

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

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

N-[(5-clo-6-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-(xyanometyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetylglycyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2R)-4-(xyanometyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetylglycyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-flo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)-2-metylpropoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(5-clo-6-{[1-(xyanometyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]pyrrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-dimetylglycyl)pyrrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(5-clo-6-{[1-(xyanometyl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

N-[(5-clo-6-{[1-(N,N-dimetylglycyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrrolidin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(xyanometyl)pyrrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-{4-[(4'-clobiphenyl-2-yl)metyl]-4-metoxypiperidin-1-yl}-N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-{4-[(4'-clobiphenyl-2-yl)metyl]-4-metoxypiperidin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-(1,3-diflopropan-2-yl)-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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-(1,3-diflopropan-2-yl)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-isopropyl-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-{4-[(4'-clobiphenyl-2-yl)metyl]-4-flopiperidin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-{4-[(4'-clobiphenyl-2-yl)metyl]-4-flopiperidin-1-yl}-N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-isopropyl-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-(triflometyl)phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrrolidin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-xyanoxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrrolidin-3-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrrolidin-3-yl]metoxy}pyridin-3-yl) sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[1-(1,3-diflopropan-2-yl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-{[1-(1,3-diflopropan-2-yl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-clo-6-[2-(tetrahydrofuran-2-yl)etoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

N-{[5-clo-6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-flo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(3-clo-4-{[1-(metoxyaxetyl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(3-clo-4-{[1-(N,N-dimetylglycyl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohexyl]metyl}piperidin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-{[6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}benzamit;

N-({5-clo-6-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-xyano-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({6-[(trans-4-metoxyxyclohexyl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({6-[(cis-4-metoxyxyclohexyl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4,4-diflo-1-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperidin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(3-clo-4-{[trans-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({3-[xyclopropyl(1,3-thiazol-5-ylmetyl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-(triflometyl)phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(3-clo-4-{[1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3,5-diflo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-[(3-clo-4-{[1-(1-metyl-L-prolyl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3,4-diflo-5-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-xyclopropylmorpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperidin-1-yl)-N-{[3-clo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

metyl 2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]metyl}morpholin-4-carboxylat;

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]metyl}-Netyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit;

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

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

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

N-[(3-clo-4-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-clo-4-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-difloxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-(oxetan-3-yl)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2R)-4-xyclopropylmorpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2.5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-{[5-clo-6-({4-[xyclopropyl(oxetan-3-yl)amino]xyclohexyl}metoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2.5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

2-{[(2-clo-4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}phenyl)amino]metyl}-Netyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit;

(2S)-2-{[(3-clo-5-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}pyridin-2-yl)oxy]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit;

N-[(5-clo-6-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

2-{[(3-clo-5-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}pyridin-2-yl)amino]metyl}-N-etyl-N-metylmorpholin-4-carboxamit;

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

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

N-[(5-clo-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-hydroxy-5-metylbixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-({5-clo-6-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2.5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-hydroxy-5-metylbixyclo[2.2.1]hept-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[5-(4-clophenyl)spiro[2.5]oct-5-en-6-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-({5-clo-6-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-({5-clo-6-[(cis-1-flo-4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-nitro-4-(2-oxaspiro[3.5]non-7-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-bis(flometyl)xyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

N-({5-clo-6-[(trans-1-flo-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(cis-1-flo-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-xyano-4-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

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

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-nitro-4-({[(2S)-4-(oxetan-3-yl)morpholin-2-yl]metyl}amino)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-[(2-xyanoetyl)(xyclopropyl)amino]-1-floxyclohexyl}metoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-nitro-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(2-oxaspiro[3.5]non-7-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyano-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-N-{[3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(6-{[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-5-nitropyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(5-xyano-6-{[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl) morpholin-4-carboxamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(metoxymetyl)xyclohexyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(5-clo-6-{[1-(1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(6-{[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-5-nitropyridin-3-yl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-metoxy-5-metylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl) sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit; và

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-metoxy-5-metylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit.

5. Hợp chất hoặc muối chấp nhận được trong điều trị, mà là 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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit hoặc muối chấp nhận được trong điều trị của nó.

6. Hợp chất hoặc muối chấp nhận được trong điều trị, mà là 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrolo[2,3b]yridin-5-yloxy)benzamit hoặc muối chấp nhận được trong điều trị của nó.

7. Dược phẩm chứa tá dược và hợp chất hoặc muối chấp nhận được trong điều trị theo điểm 1.

8. Dược phẩm chứa tá dược và hợp chất hoặc muối chấp nhận được trong điều trị theo điểm 2.

9. Dược phẩm chứa tá dược và hợp chất hoặc muối chấp nhận được trong điều trị theo điểm 3.

10. Dược phẩm chứa tá dược và hợp chất hoặc muối chấp nhận được trong điều trị theo điểm 4.

11. Dược phẩm chứa tá dược và hợp chất hoặc muối chấp nhận được trong điều trị theo điểm 5.

12. Dược phẩm chứa tá dược và hợp chất hoặc muối chấp nhận được trong điều trị theo điểm 6.

13. Chế 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 lymphô bào mạn tính, ung thư kết-trực tràng, ung thư thực quản, ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô thể nang, bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u hắc sắc tố, bệnh bạch cầu tạo nên ở tủy xương, u tủy, ung thư miệng, ung thư buồng trứng, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u tủy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lách, trong đó chế phẩm này chứa tá dược và hợp chất hoặc muối chấp nhận được về mặt điều trị theo điểm 1 với lượng có tác dụng điều trị.

14. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu hợp chất hoặc muối chấp nhận được trong điều trị theo điểm 1 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 lymphô bào mạn tính, ung thư kết-trực tràng, ung thư thực quản, ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô thể nang, bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u hắc sắc tố, bệnh bạch cầu tạo nên ở tủy xương, u tủy, ung thư miệng, ung thư buồng trứng, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u tủy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lách cho bệnh nhân.