



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110170** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)

**C07D 405/12** (2006.01) **C07D 213/64** (2006.01)  
**A61K 31/404** (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)  
**A61P 35/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2014 09941**  
(22) Дата подання заявки: **04.12.2009**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.11.2015**  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/120,275, 61/181,180**  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **05.12.2008, 26.05.2009**  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.02.2015, Бюл.№ 3**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.11.2015, Бюл.№ 22**  
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): **а201108414, 04.12.2009**

(72) Винахідник(и):  
**Бранко Мілан (US),**  
**Дін Хун (US),**  
**Доурті Джордж А. (US),**  
**Елмор Стівен В. (US),**  
**Хасвольд Ліза (US),**  
**Хексамер Лаура (US),**  
**Канзер Аарон Р. (US),**  
**Мантей Роберт А. (US),**  
**Макклеллан Уїлльям Дж. (US),**  
**Парк Чанг Х. (US),**  
**Парк Чеол-Мін (US),**  
**Петрос Ендрю М. (US),**  
**Сун Сяохун (US),**  
**Сауерс Ендрю Дж. (US),**

(72) Винахідник(и):  
**Салліван Джерард М. (US),**  
**Тао Джи-Фу (US),**  
**Ван Гарі Т. (US),**  
**Ван Ле (US),**  
**Ван Сілу (US),**  
**Уендт Майкл Д. (US)**  
(73) Власник(и):  
**ЕББВІ ІНК.,**  
1 North Waukegan Road, North Chicago,  
Illinois 60064, United States of America (US)  
(74) Представник:  
**Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.**  
**№115**  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
US 2007/072860 A1 (BRUNCKO MILAN [US] ET AL.), 29.03.2007  
WO 2008/030836 A2 (ABBOTT LAB [US]; ELMORE STEVEN W [US]; ROSENBERG SAUL [US]; GORDON GAR), 13.03.2008  
CHEOL-MIN PARK ET AL.: "Discovery of an orally bioavailable small molecule inhibitor of prosurvival B-cell lymphoma 2 proteins" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US LNKD- DOI:10.1021/JM800669S, vol. 51, no. 21, 13 November 2008 (2008-11-13), pages 6902-6915  
BRUNCKO M. ET AL.: "Studies leading to potent, dual inhibitors of Bcl-2 and Bcl-xL" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US LNKD- DOI:10.1021/JM061152T, vol. 50, no. 4, 22 February 2007 (2007-02-22), pages 641-662  
US 2005/159427 A1 (BRUNCKO MILAN [US] ET AL.), 21.07.2005  
US 2007/015787 A1 (BRUNCKO MILAN [US] ET AL.), 18.01.2007

(54) СЕЛЕКТИВНІ ДО BCL-2 АГЕНТИ, ЯКІ ВИКЛИКАЮТЬ АПОПТОЗ, ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ І ІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

(57) Реферат:

UA 110170 C2

Описані сполуки, які інгібують активність антиапоптотичних білків Bcl-2 і Bcl-xL, композиції, що містять дані сполуки, і способи лікування захворювань, у ході яких експресується антиапоптотичний білок Bcl-2.

У даній заявці заявлений пріоритет по попередній заявці Сполучених Штатів № 61/120275, поданій 5 грудня 2008 року, і попередній заявці Сполучених Штатів № 61/181180, поданій 26 травня 2009 року, які включені в даний опис посиланням у всій повноті.

Даний винахід належить до сполук, які селективно інгібують активність антиапоптотичних білків сімейства Bcl-2, до композицій, що містять дані сполуки, і до способів лікування захворювань, при яких експресуються антиапоптотичні білки Bcl-2.

Антиапоптотичні білки сімейства Bcl-2 пов'язані з рядом захворювань і досліджуються як можливі мішені для терапевтичних лікарських засобів. Дані мішені для інтервенційного терапевтичного лікування включають, наприклад, білки Bcl-2, Bcl-xL і Bcl-w сімейства Bcl-2. Нещодавно в поданих від імені заявника РСТ/US/2004/36770, опублікованих як WO 2005/049593, і РСТ/US/2004/367911, опублікованої як WO 2005/049594, повідомлялося про інгібітори білків сімейства Bcl-2. Незважаючи на те, що в даній галузі техніки відомі інгібітори, які мають високий ступінь зв'язування з білком-мішенню, здатність сполуки до зв'язування є лише одним з множини параметрів, які необхідно розглядати. Одна із задач полягає в отриманні сполук, що переважно зв'язуються, тобто селективних по відношенню до одного білка в порівнянні з іншим білком. Відомо, що для вияву даної селективності сполука повинна не тільки виявляти високу спорідненість до зв'язування з конкретним білком, але також мати більш низьку спорідненість до зв'язування з іншими білками.

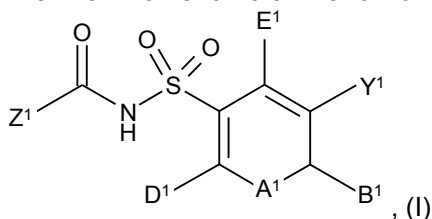
Типовою мірою спорідненості до зв'язування інгібітору антиапоптотичного білка є рівновага між процесами зв'язування і дисоціації між білком і інгібітором ( $K_i$ ). Константа інгібування ( $K_i$ ) являє собою константу дисоціації комплексу фермент-інгібітор або комплексу білок/низькомолекулярна сполука, де низькомолекулярна сполука інгібує зв'язування одного білка з іншим білком. Таким чином, велике значення  $K_i$  вказує на низьку спорідненість до зв'язування, а невелике значення  $K_i$  вказує на високу спорідненість до зв'язування.

Типовою мірою клітинної активності інгібітору антиапоптотичного білка є концентрація, що викликає 50 % клітинний ефект ( $EC_{50}$ ).

Відповідно, авторами винаходу знайдено, що хоч сполуки, які відомі в даній галузі техніки, використовуються для лікування різних видів раку і імунних захворювань, вони неселективні по відношенню до антиапоптотичних білків Bcl-2 в порівнянні з антиапоптотичними білками Bcl-xL і, таким чином, приводять до більшої імовірності побічних ефектів, що характеризуються інгібуванням антиапоптотичних білків Bcl-xL, таких, як тромбоцитопенія.

Таким чином, даний винахід включає ряд сполук, що виявляють несподівані властивості відносно своєї селективності до зв'язування і інгібування активності антиапоптотичного білка Bcl-2 в порівнянні з антиапоптотичним білком Bcl-xL, які значно більші, ніж селективність до зв'язування і інгібування у випадку сполук, представлених в РСТ/US/2004/36770 і РСТ/US/2004/367911.

Отже, один з варіантів здійснення даного винаходу належить до сполук або їх терапевтично прийнятних солей, проліків або солей проліків, які застосовні як селективні інгібітори одного або більше членів сімейства антиапоптотичних білків, сполук, що мають формулу (I)



де  $A^1 \in N$  або  $C(A^2)$ ;

один, або два, або три, або кожний з  $A^2$ ,  $B^1$ ,  $D^1$  і  $E^1$  незалежно вибрані з  $R^1$ ,  $OR^1$ ,  $SR^1$ ,  $S(O)R^1$ ,  $SO_2R^1$ ,  $C(O)R^1$ ,  $C(O)OR^1$ ,  $C(O)R^1$ ,  $NHR^1$ ,  $N(R^1)_2$ ,  $C(O)NHR^1$ ,  $C(O)N(R^1)_2$ ,  $NHC(O)R^1$ ,  $NHC(O)OR^1$ ,  $NR^1C(O)NHR^1$ ,  $NR^1C(O)N(R^1)_2$ ,  $SO_2NHR^1$ ,  $SO_2N(R^1)_2$ ,  $NHSO_2R^1$ ,  $NHSO_2NHR^1$  або  $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ , а решта незалежно вибрані з H, F, Cl, Br, I, CN,  $CF_3$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)NH_2$  або  $C(O)OR^{1A}$ ; і

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

або

$B^1$  і  $Y^1$ , разом з атомами, з якими вони пов'язані, утворюють імідазол або триазол; і

один, або два, або кожний з  $A^2$ ,  $D^1$  і  $E^1$  незалежно вибрані з  $R^1$ ,  $OR^1$ ,  $SR^1$ ,  $S(O)R^1$ ,  $SO_2R^1$ ,  $C(O)R^1$ ,  $C(O)OR^1$ ,  $C(O)R^1$ ,  $NHR^1$ ,  $N(R^1)_2$ ,  $C(O)NHR^1$ ,  $C(O)N(R^1)_2$ ,  $NHC(O)R^1$ ,  $NHC(O)OR^1$ ,  $NHC(O)NHR^1$ ,  $N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$ ,  $SO_2NHR^1$ ,  $SO_2N(R^1)_2$ ,  $NHSO_2R^1$ ,  $NHSO_2NHR^1$  або

$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ , а решта незалежно вибрані з H, F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)NH_2$  або  $C(O)OR^{1A}$ ;

$R^1$  являє собою  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  або  $R^5$ ;

$R^{1A}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_3$ - $C_6$ -алкеніл або  $C_3$ - $C_6$ -алкініл;

5  $R^2$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{2A}$ ;  $R^{2A}$  являє собою циклоалкан або гетероциклоалкан;

$R^3$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з бензолом, гетероареном або  $R^{3A}$ ;  $R^{3A}$  являє собою циклоалкан або гетероциклоалкан;

10  $R^4$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{4A}$ ;  $R^{4A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

15  $R^5$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^6$ ,  $NC(R^{6A})(R^{6B})$ ,  $R^7$ ,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $S(O)R^7$ ,  $SO_2R^7$ ,  $NHR^7$ ,  $N(R^7)_2$ ,  $C(O)R^7$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^7$ ,  $NHC(O)R^7$ ,  $NHSO_2R^7$ ,  $NHC(O)OR^7$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^7$ ,  $SO_2N(R^7)_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^7$ ,  $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$ ,  $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$ , OH, (O),  $C(O)OH$ , (O),  $N_3$ , CN,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , F, Cl, Br або I;

$R^6$  являє собою  $C_2$ - $C_5$ -спіроалкіл, кожний з яких не заміщений або заміщений OH, (O),  $N_3$ , CN,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , F, Cl, Br, I,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$  або  $N(CH_3)_2$ ;

20  $R^{6A}$  і  $R^{6B}$  являють собою незалежно вибраний алкіл або разом з N, з яким вони пов'язані, утворюють  $R^{6C}$ ;

$R^{6C}$  являє собою азиридин-1-іл, азетидин-1-іл, піролідин-1-іл або піперидин-1-іл, кожний з яких містить  $CH_2$  фрагмент, незаміщений або заміщений на O,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ , S,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або NH;

25  $R^7$  являє собою  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  або  $R^{11}$ ;

$R^8$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{8A}$ ;

$R^{8A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

30  $R^9$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{9A}$ ;  $R^{9A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

35  $R^{10}$  являє собою  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, незаміщені або заміщені на незалежно вибраний O,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ , S,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або NH, і один або два CH фрагменти, незаміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{10A}$ ;  $R^{10A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{11}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{12}$ ,  $OR^{12}$ ,  $NHR^{12}$ ,  $N(R^{12})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{12}$ ,  $C(O)N(R^{12})_2$ , OH, (O),  $C(O)OH$ ,  $N_3$ , CN,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , F, Cl, Br або I;

40  $R^{12}$  являє собою  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  або  $R^{16}$ ;

$R^{13}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{13A}$ ;  $R^{13A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{14}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{14A}$ ;  $R^{14A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

45  $R^{15}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен, кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{15A}$ ;  $R^{15A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{16}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл;

50  $R^{17}$  являє собою  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  або  $R^{21}$ ;

$R^{18}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{18A}$ ;  $R^{18A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{19}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{19A}$ ;  $R^{19A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

55  $R^{20}$  являє собою  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, незаміщені або заміщені на незалежно вибраний O,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ , S,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або NH, і один або два CH фрагменти, незаміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{20A}$ ;  $R^{20A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

60

- $R^{21}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{22}$ ,  $OR^{22}$ ,  $NHR^{22}$ ,  $N(R^{22})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{22}$ ,  $C(O)N(R^{22})_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;
- $R^{22}$  являє собою  $R^{23}$ ,  $R^{24}$  або  $R^{25}$ ;
- 5  $R^{23}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{23A}$ ;  $R^{23A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{24}$  являє собою гетероарен, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{24A}$ ;  $R^{24A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- 10  $R^{25}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний  $O$ ,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або  $NH$ , і один або два  $CH$  фрагменти, не заміщені або заміщені на  $N$ , і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{25A}$ ;  $R^{25A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- 15  $Z^1$  являє собою  $R^{26}$  або  $R^{27}$ , кожний з яких заміщений  $R^{28}$ ,  $R^{29}$  або  $R^{30}$ , кожний з яких заміщений  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $CH_2R^{37}$ ,  $CH(R^{31})(R^{37})$ ,  $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$ ,  $C(O)R^{37}$ ,  $OR^{37}$ ,  $SR^{37}$ ,  $S(O)R^{37}$ ,  $SO_2R^{37}$ ,  $NHR^{37}$  або  $N(R^{32})R^{37}$ ;
- $R^{26}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном або гетероареном;
- 20  $R^{27}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном або гетероареном;
- $R^{28}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{28A}$ ;  $R^{28A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{29}$  являє собою гетероарил або  $R^{29A}$ ;  $R^{29A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- 25  $R^{30}$  являє собою циклоалкіл або циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний  $O$ ,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або  $NH$ , і один або два  $CH$  фрагменти, не заміщені або заміщені на  $N$ , і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{30A}$ ;  $R^{30A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- 30  $R^{31}$  і  $R^{31A}$  незалежно являють собою  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або алкіл або взяті разом і утворюють  $C_2$ - $C_5$ -спіроалкіл;
- $R^{32}$  являє собою  $R^{33}$ ,  $C(O)R^{33}$  або  $C(O)OR^{33}$ ;
- $R^{33}$  являє собою  $R^{34}$  або  $R^{35}$ ;
- 35  $R^{34}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з арилом, гетероарилом або  $R^{34A}$ ;  $R^{34A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{35}$  являє собою алкіл, який не заміщений або заміщений  $R^{36}$ ;
- $R^{36}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{36A}$ ;  $R^{36A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- 40  $R^{37}$  являє собою  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  або  $R^{40}$ , кожний з яких заміщений  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $R^{41}$ ,  $OR^{41}$ ,  $NHR^{41}$ ,  $N(R^{41})_2$ ,  $NHC(O)OR^{41}$ ,  $SR^{41}$ ,  $S(O)R^{41}$  або  $SO_2R^{41}$ ;
- $R^{38}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{38A}$ ;  $R^{38A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{39}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{39A}$ ;  $R^{39A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- 45  $R^{40}$  являє собою  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_8$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний  $O$ ,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або  $NH$ , і один або два  $CH$  фрагменти, не заміщені або заміщені на  $N$ , і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{40A}$ ;  $R^{40A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{41}$  являє собою  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$  або  $R^{45}$ ;
- $R^{42}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{42A}$ ;  $R^{42A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- 55  $R^{43}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{43A}$ ;  $R^{43A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{44}$  являє собою  $C_3$ - $C_9$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_7$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний  $O$ ,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або  $NH$ , і один або два  $CH$  фрагменти, не заміщені або заміщені на  $N$ , і кожний з
- 60

яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{44A}$ ,  $R^{44A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{45}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{46}$ ,  $OR^{46}$ ,  $NHR^{46}$ ,  $N(R^{46})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{46}$ ,  $C(O)N(R^{46})_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

5  $R^{46}$  являє собою  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  або  $R^{49}$ ;

$R^{47}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{47A}$ ,  $R^{47A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{48}$  являє собою гетероарил або  $R^{48A}$ ,  $R^{48A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

10  $R^{49}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний  $O$ ,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або  $NH$ , і один або два  $CH$  фрагменти, не заміщені або заміщені на  $N$ , і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{49A}$ ,  $R^{49A}$  являє собою

15 циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;  
де фрагменти, представлені  $R^{26}$  і  $R^{27}$ , додатково заміщені одним, або двома, або трьома незалежно вибраними з  $R^{50A}$ ,  $OR^{50A}$ ,  $SR^{50A}$ ,  $S(O)R^{50A}$ ,  $SO_2R^{50A}$  або  $NHR^{50A}$ ;

$R^{50A}$  являє собою  $R^{51A}$ ,  $R^{52A}$ ,  $R^{53A}$  або  $R^{54A}$ ;

$R^{51A}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з бензолом, гетероареном або  $R^{51AA}$ ;

20 де  $R^{51AA}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{52A}$  являє собою гетероарил;

$R^{53A}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний  $O$ ,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або  $NH$ , і один або два  $CH$  фрагменти, не заміщені або заміщені на  $N$ , і кожний з

25 яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{53AA}$ ;

де  $R^{53AA}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{54A}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{55AA}$ ,  $OR^{55AA}$ ,  $SR^{55AA}$ ,  $S(O)R^{55AA}$ ,  $SO_2R^{55AA}$ ,  $NHR^{55AA}$ ,  $N(R^{55AA})_2$ ,  $C(O)R^{55AA}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{55AA}$ ,  $NHC(O)R^{55AA}$ ,  $NHSO_2R^{55AA}$ ,  $NHC(O)OR^{55AA}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{55AA}$ ,  $SO_2N(R^{55AA})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{55AA}$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

30  $R^{55AA}$  являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, феніл або гетероарил або  $R^{56A}$ ;

$R^{56A}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний  $O$ ,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або  $NH$ , і один або два  $CH$  фрагменти, не заміщені або заміщені на  $N$ ;

35 де фрагменти, представлені  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  і  $R^{49}$ , незалежно не заміщені, додатково не заміщені, заміщені або додатково заміщені одним, або двома, або трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{50}$ ,  $OR^{50}$ ,  $SR^{50}$ ,  $S(O)R^{50}$ ,  $SO_2R^{50}$ ,  $C(O)R^{50}$ ,  $C(O)R^{50}$ ,  $C(O)R^{50}$ ,  $C(O)OR^{50}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{50}$ ,  $N(R^{50})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{50}$ ,  $C(O)N(R^{50})_2$ ,  $C(O)NHOH$ ,  $C(O)NHOR^{50}$ ,  $C(O)NHSO_2R^{50}$ ,  $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{50}$ ,  $SO_2N(R^{50})_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $C(O)H$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(N)NH_2$ ,  $C(N)NHR^{50}$ ,  $C(N)N(R^{50})_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $N_3$ ,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

40  $R^{50}$  являє собою  $R^{51}$ ,  $R^{52}$ ,  $R^{53}$  або  $R^{54}$ ;

$R^{51}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{51B}$ ;  $R^{51B}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{52}$  являє собою гетероарил;

$R^{53}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний  $O$ ,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або  $NH$ , і один або два  $CH$  фрагменти, не заміщені або заміщені на  $N$ , і кожний з

45 яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{53B}$ ;

де  $R^{53B}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{54}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{55}$ ,  $OR^{55}$ ,  $SR^{55}$ ,  $S(O)R^{55}$ ,  $SO_2R^{55}$ ,  $NHR^{55}$ ,  $N(R^{55})_2$ ,  $C(O)R^{55}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{55}$ ,  $NHC(O)R^{55}$ ,  $NHSO_2R^{55}$ ,  $NHC(O)OR^{55}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{55}$ ,  $SO_2N(R^{55})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{55}$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

50  $R^{55}$  являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, гетероарил або  $R^{56}$ ;

де алкіл, алкеніл, алкініл не заміщені або заміщені  $OCH_3$ ; і

55  $R^{56}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний  $O$ ,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або  $NH$ , і один або два  $CH$  фрагменти, не заміщені або заміщені на  $N$ , і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{56B}$ ;

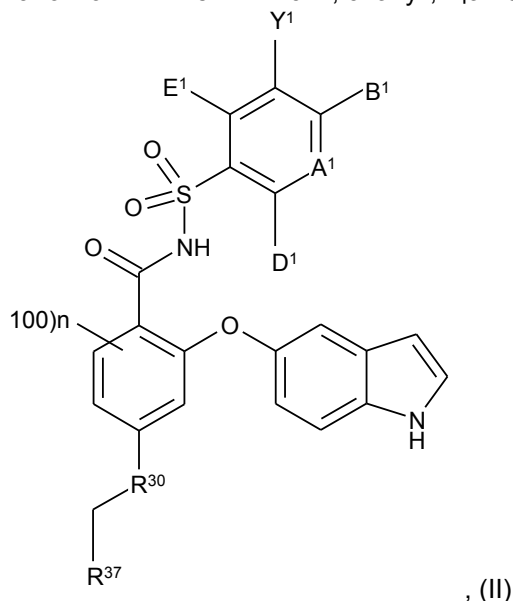
60 де  $R^{56B}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{56}$  являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, гетероарил або  $R^{56}$ ;

де алкіл, алкеніл, алкініл не заміщені або заміщені  $OCH_3$ ; і

$R^{56}$  являє собою  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N.

Інший варіант здійснення даного винаходу належить до сполук або їх терапевтично прийнятних солей, проліків або солей проліків, які застосовні як селективні інгібітори антиапоптотичних білків Bcl-2, сполук, що мають формулу (II)



де  $R^{100}$  такий, як описано у випадку замісників при  $R^{26}$ ;

$n$  дорівнює 0, 1, 2 або 3;

$A^1$  є N або C( $A^2$ );

один або два, або три, або кожний з  $A^2$ ,  $B^1$ ,  $D^1$  і  $E^1$  незалежно вибрані з  $R^1$ ,  $OR^1$ ,  $SR^1$ ,  $S(O)R^1$ ,  $SO_2R^1$ ,  $C(O)R^1$ ,  $C(O)OR^1$ ,  $C(O)R^1$ ,  $NHR^1$ ,  $N(R^1)_2$ ,  $C(O)NHR^1$ ,  $C(O)N(R^1)_2$ ,  $NHC(O)R^1$ ,  $NHC(O)OR^1$ ,  $NR^1C(O)NHR^1$ ,  $NR^1C(O)N(R^1)_2$ ,  $SO_2NHR^1$ ,  $SO_2N(R^1)_2$ ,  $NHSO_2R^1$ ,  $NHSO_2NHR^1$  або  $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ , а решта незалежно вибрані з H, F, Cl, Br, I, CN, CF<sub>3</sub>, C(O)OH, C(O)NH<sub>2</sub> або C(O)OR<sup>1A</sup>; і

$Y^1$  являє собою H, CN, NO<sub>2</sub>, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  $R^{17}$ ,  $OR^{17}$ ,  $C(O)R^{17}$ ,  $C(O)OR^{17}$ ,  $SR^{17}$ , NH<sub>2</sub>,  $NHR^{17}$ ,  $N(R^{17})_2$ ,  $NHC(O)R^{17}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{17}$ ,  $C(O)N(R^{17})_2$ ,  $NHS(O)R^{17}$  або  $NHSO_2R^{17}$ ;

або

$B^1$  і  $Y^1$ , разом з атомами, з якими вони пов'язані, утворюють імідазол або триазол; і

один або два або кожний з  $A^2$ ,  $D^1$  і  $E^1$  незалежно вибрані з  $R^1$ ,  $OR^1$ ,  $SR^1$ ,  $S(O)R^1$ ,  $SO_2R^1$ ,  $C(O)R^1$ ,  $C(O)OR^1$ ,  $C(O)R^1$ ,  $NHR^1$ ,  $N(R^1)_2$ ,  $C(O)NHR^1$ ,  $C(O)N(R^1)_2$ ,  $NHC(O)R^1$ ,  $NHC(O)OR^1$ ,  $NHC(O)NHR^1$ ,  $N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$ ,  $SO_2NHR^1$ ,  $SO_2N(R^1)_2$ ,  $NHSO_2R^1$ ,  $NHSO_2NHR^1$  або  $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ , а решта незалежно вибрані з H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, C(O)OH, C(O)NH<sub>2</sub> або C(O)OR<sup>1A</sup>;

$R^1$  являє собою  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  або  $R^5$ ;

$R^{1A}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_3$ - $C_6$ -алкеніл або  $C_3$ - $C_6$ -алкініл;

$R^2$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{2A}$ ;  $R^{2A}$  являє собою циклоалкан або гетероциклоалкан;

$R^3$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з бензолом, гетероареном або  $R^{3A}$ ;  $R^{3A}$  являє собою циклоалкан або гетероциклоалкан;

$R^4$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{4A}$ ;  $R^{4A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^5$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^6$ ,  $NC(R^{6A})(R^{6B})$ ,  $R^7$ ,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $S(O)R^7$ ,  $SO_2R^7$ ,  $NHR^7$ ,  $N(R^7)_2$ ,  $C(O)R^7$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^7$ ,  $NHC(O)R^7$ ,  $NHSO_2R^7$ ,  $NHC(O)OR^7$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^7$ ,  $SO_2N(R^7)_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^7$ ,  $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$ ,  $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$ , OH, (O), C(O)OH, (O), N<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br або I;

$R^6$  являє собою  $C_2$ - $C_5$ -спіроалкіл, кожний з яких не заміщений або заміщений OH, (O),  $N_3$ , CN,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , F, Cl, Br, I,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$  або  $N(CH_3)_2$ ;

$R^{6A}$  і  $R^{6B}$  являють собою незалежно вибраний алкіл або разом з N, з яким вони пов'язані, утворюють  $R^{6C}$ ;

5  $R^{6C}$  являє собою азиридин-1-іл, азетидин-1-іл, піролідін-1-іл або піперидин-1-іл, кожний з яких містить  $CH_2$  фрагмент, не заміщений або заміщений на O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH;

$R^7$  являє собою  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  або  $R^{11}$ ;

10  $R^8$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{8A}$ ;

$R^{8A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^9$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{9A}$ ;  $R^{9A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

15  $R^{10}$  являє собою  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{10A}$ ;  $R^{10A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

20  $R^{11}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{12}$ ,  $OR^{12}$ ,  $NHR^{12}$ ,  $N(R^{12})_2$ , C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>12</sup>, C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH,  $N_3$ , CN,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , F, Cl, Br або I;

$R^{12}$  являє собою  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  або  $R^{16}$ ;

25  $R^{13}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{13A}$ ;  $R^{13A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{14}$  являє собою гетероарил, кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{14A}$ ;  $R^{14A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

30  $R^{15}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен, кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{15A}$ ;  $R^{15A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{16}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл;

$R^{17}$  являє собою  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  або  $R^{21}$ ;

35  $R^{18}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{18A}$ ;  $R^{18A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{19}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{19A}$ ;  $R^{19A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

40  $R^{20}$  являє собою  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{20A}$ ;  $R^{20A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

45  $R^{21}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{22}$ ,  $OR^{22}$ ,  $NHR^{22}$ ,  $N(R^{22})_2$ , C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>22</sup>, C(O)N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH,  $N_3$ , CN,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , F, Cl, Br або I;

$R^{22}$  являє собою  $R^{23}$ ,  $R^{24}$  або  $R^{25}$ ;

$R^{23}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{23A}$ ;  $R^{23A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

50  $R^{24}$  являє собою гетероарен, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{24A}$ ;  $R^{24A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

55  $R^{25}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{25A}$ ;  $R^{25A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

60  $R^{30}$  являє собою циклоалкіл або циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не



- конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{30A}$ ;  $R^{30A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; кожний з яких заміщений F, Cl, Br, I,  $CH_2R^{37}$ ,  $CH(R^{31})(R^{37})$ ,  $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$ ,  $C(O)R^{37}$ ,  $OR^{37}$ ,  $SR^{37}$ ,  $S(O)R^{37}$ ,  $SO_2R^{37}$ ,  $NHR^{37}$  або  $N(R^{32})R^{37}$ ;
- 5  $R^{31}$  і  $R^{31A}$  незалежно являють собою F, Cl, Br або алкіл або взяті разом і утворюють  $C_2-C_5$ -спіроалкіл;
- $R^{32}$  являє собою  $R^{33}$ ,  $C(O)R^{33}$  або  $C(O)OR^{33}$ ;
- $R^{33}$  являє собою  $R^{34}$  або  $R^{35}$ ;
- $R^{34}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з арилом, гетероарилом
- 10 або  $R^{34A}$ ;  $R^{34A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{35}$  являє собою алкіл, який не заміщений або заміщений  $R^{36}$ ;
- $R^{36}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном
- або  $R^{36A}$ ;  $R^{36A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{37}$  являє собою  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  або  $R^{40}$ , кожний з яких заміщений F, Cl, Br, I,  $R^{41}$ ,  $OR^{41}$ ,  $NHR^{41}$ ,  $N(R^{41})_2$ ,  $NHC(O)OR^{41}$ ,  $SR^{41}$ ,  $S(O)R^{41}$  або  $SO_2R^{41}$ ;
- 15  $R^{38}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном
- або  $R^{38A}$ ;  $R^{38A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{39}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{39A}$ ;  $R^{39A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або
- 20 гетероциклоалкен;
- $R^{40}$  являє собою  $C_3-C_8$ -циклоалкіл або  $C_4-C_8$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O),  $SO_2$  або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з
- 25 яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{40A}$ ;  $R^{40A}$  являє собою
- циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{41}$  являє собою  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$  або  $R^{45}$ ;
- $R^{42}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном
- або  $R^{42A}$ ;  $R^{42A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{43}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном,
- 30 гетероареном або  $R^{43A}$ ;  $R^{43A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або
- гетероциклоалкен;
- $R^{44}$  являє собою  $C_3-C_9$ -циклоалкіл або  $C_4-C_7$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O),  $SO_2$  або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з
- 35 яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{44A}$ ;  $R^{44A}$  являє собою
- циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{45}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений
- одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{46}$ ,  $OR^{46}$ ,  $NHR^{46}$ ,  $N(R^{46})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{46}$ ,  $C(O)N(R^{46})_2$ , OH, (O), C(O)OH,  $N_3$ , CN,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , F, Cl, Br або I;
- 40  $R^{46}$  являє собою  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  або  $R^{49}$ ;
- $R^{47}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном
- або  $R^{47A}$ ;  $R^{47A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{48}$  являє собою гетероарил або  $R^{48A}$ ;  $R^{48A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен,
- гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- 45  $R^{49}$  являє собою  $C_3-C_6$ -циклоалкіл або  $C_4-C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O),  $SO_2$  або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з
- 50 яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{49A}$ ;  $R^{49A}$  являє собою
- циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- де фрагменти, представлені  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  і  $R^{49}$ , незалежно не
- заміщені, додатково не заміщені, заміщені або додатково заміщені одним, або двома, або
- 55 трьома, або чотирма, або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{50}$ ,  $OR^{50}$ ,  $SR^{50}$ ,  $S(O)R^{50}$ ,  $SO_2R^{50}$ ,  $C(O)R^{50}$ ,  $C(O)R^{50}$ ,  $C(O)R^{50}$ ,  $C(O)OR^{50}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{50}$ ,  $N(R^{50})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{50}$ ,  $C(O)N(R^{50})_2$ ,  $C(O)NHOH$ ,  $C(O)NHOH^{50}$ ,  $C(O)NHSO_2R^{50}$ ,  $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{50}$ ,  $SO_2N(R^{50})_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , C(O)H, C(O)OH, C(N)NH<sub>2</sub>, C(N)NHR<sup>50</sup>, C(N)N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), CN,  $N_3$ ,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ , F, Cl, Br або I;
- $R^{50}$  являє собою  $R^{51}$ ,  $R^{52}$ ,  $R^{53}$  або  $R^{54}$ ;
- $R^{51}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном
- 60 або  $R^{51B}$ ;  $R^{51B}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{52}$  являє собою гетероарил;

$R^{53}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{53B}$ ;

де  $R^{53B}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

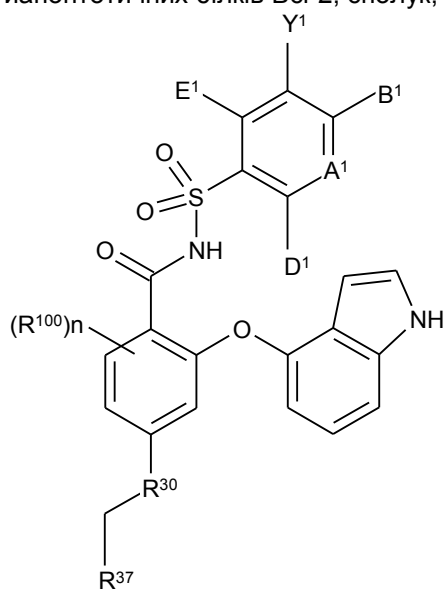
$R^{54}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{55}$ , OR<sup>55</sup>, SR<sup>55</sup>, S(O)R<sup>55</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>55</sup>, NHR<sup>55</sup>, N(R<sup>55</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>55</sup>, C(O)NHR<sup>55</sup>, NHC(O)R<sup>55</sup>, NHCO<sub>2</sub>R<sup>55</sup>, NHC(O)OR<sup>55</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>55</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>55</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>55</sup>, OH, (O), C(O)OH, N<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br або I;

$R^{55}$  являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, гетероарил або  $R^{56}$ ;

де алкіл, алкеніл, алкініл не заміщені або заміщені OCH<sub>3</sub>; і

$R^{56}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N.

Інший варіант здійснення даного винаходу належить до сполук або їх терапевтично прийнятних солей, проліків або солей проліків, які застосовні як селективні інгібітори антиапоптотичних білків Bcl-2, сполук, що мають формулу (III)



, (III)

де  $R^{100}$  такий, як описано у випадку замісників при  $R^{26}$ ;

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

$A^1$  є N або C(A<sup>2</sup>);

один або два, або три, або кожний з  $A^2$ ,  $B^1$ ,  $D^1$  і  $E^1$  незалежно вибрані з  $R^1$ , OR<sup>1</sup>, SR<sup>1</sup>, S(O)R<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, C(O)R<sup>1</sup>, C(O)OR<sup>1</sup>, C(O)R<sup>1</sup>, NHR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>1</sup>, C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>1</sup>, NHC(O)OR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)NHR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHCO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, NHCO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup> або N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)R<sup>1</sup>, а решта незалежно вибрані з H, F, Cl, Br, I, CN, CF<sub>3</sub>, C(O)OH, C(O)NH<sub>2</sub> або C(O)OR<sup>1A</sup>; і

$Y^1$  являє собою H, CN, NO<sub>2</sub>, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R<sup>17</sup>, OR<sup>17</sup>, C(O)R<sup>17</sup>, C(O)OR<sup>17</sup>, SR<sup>17</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>17</sup>, N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>17</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>17</sup>, C(O)N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>17</sup> або NHCO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>;

або

$B^1$  і  $Y^1$  разом з атомами, з якими вони пов'язані, утворюють імідазол або триазол; і

один або два, або кожний з  $A^2$ ,  $D^1$  і  $E^1$  незалежно вибрані з  $R^1$ , OR<sup>1</sup>, SR<sup>1</sup>, S(O)R<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, C(O)R<sup>1</sup>, C(O)OR<sup>1</sup>, C(O)R<sup>1</sup>, NHR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>1</sup>, C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>1</sup>, NHC(O)OR<sup>1</sup>, NHC(O)NHR<sup>1</sup>, N(CH<sub>3</sub>)C(O)N(CH<sub>3</sub>)R<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHCO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, NHCO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup> або N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)R<sup>1</sup>, а решта незалежно вибрані з H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, C(O)OH, C(O)NH<sub>2</sub> або C(O)OR<sup>1A</sup>;

$R^1$  являє собою  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  або  $R^5$ ;

$R^{1A}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_3$ - $C_6$ -алкеніл або  $C_3$ - $C_6$ -алкініл;

$R^2$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{2A}$ ;  $R^{2A}$  являє собою циклоалкан або гетероциклоалкан;

$R^3$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з бензолом, гетероареном або  $R^{3A}$ ;  $R^{3A}$  являє собою циклоалкан або гетероциклоалкан;

5  $R^4$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{4A}$ ;  $R^{4A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

10  $R^5$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^6$ ,  $NC(R^{6A})(R^{6B})$ ,  $R^7$ ,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $S(O)R^7$ ,  $SO_2R^7$ ,  $NHR^7$ ,  $N(R^7)_2$ ,  $C(O)R^7$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^7$ ,  $NHC(O)R^7$ ,  $NHSO_2R^7$ ,  $NHC(O)OR^7$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^7$ ,  $SO_2N(R^7)_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^7$ ,  $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$ ,  $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $(O)$ ,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

15  $R^6$  являє собою  $C_2$ - $C_5$ -спіроалкіл, кожний з яких не заміщений або заміщений  $OH$ ,  $(O)$ ,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$  або  $N(CH_3)_2$ ;

$R^{6A}$  і  $R^{6B}$  являють собою незалежно вибраний алкіл або разом з  $N$ , з яким вони пов'язані, утворюють  $R^{6C}$ ;

20  $R^{6C}$  являє собою азиридин-1-іл, азетидин-1-іл, піролідин-1-іл або піперидин-1-іл, кожний з яких містить  $CH_2$  фрагмент, не заміщений або заміщений на  $O$ ,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або  $NH$ ;

$R^7$  являє собою  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  або  $R^{11}$ ;

$R^8$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{8A}$ ;

$R^{8A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

25  $R^9$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{9A}$ ;  $R^{9A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

30  $R^{10}$  являє собою  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний  $O$ ,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або  $NH$ , і один або два  $CH$  фрагменти, не заміщені або заміщені на  $N$ , і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{10A}$ ;  $R^{10A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

35  $R^{11}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{12}$ ,  $OR^{12}$ ,  $NHR^{12}$ ,  $N(R^{12})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{12}$ ,  $C(O)N(R^{12})_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

$R^{12}$  являє собою  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  або  $R^{16}$ ;

$R^{13}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{13A}$ ;  $R^{13A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

40  $R^{14}$  являє собою гетероарил, кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{14A}$ ;  $R^{14A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{15}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен, кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{15A}$ ;  $R^{15A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

45  $R^{16}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл;

$R^{17}$  являє собою  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  або  $R^{21}$ ;

$R^{18}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{18A}$ ;  $R^{18A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

50  $R^{19}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{19A}$ ;  $R^{19A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

55  $R^{20}$  являє собою  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний  $O$ ,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або  $NH$ , і один або два  $CH$  фрагменти, не заміщені або заміщені на  $N$ , і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{20A}$ ;  $R^{20A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{21}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{22}$ ,  $OR^{22}$ ,  $NHR^{22}$ ,  $N(R^{22})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{22}$ ,  $C(O)N(R^{22})_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

60  $R^{22}$  являє собою  $R^{23}$ ,  $R^{24}$  або  $R^{25}$ ;

$R^{23}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{23A}$ ;  $R^{23A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{24}$  являє собою гетероарен, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{24A}$ ;  $R^{24A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{25}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{25A}$ ;  $R^{25A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{30}$  являє собою циклоалкіл або циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{30A}$ ;  $R^{30A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; кожний з яких заміщений F, Cl, Br, I,  $CH_2R^{37}$ ,  $CH(R^{31})(R^{37})$ ,  $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$ ,  $C(O)R^{37}$ ,  $OR^{37}$ ,  $SR^{37}$ ,  $S(O)R^{37}$ ,  $SO_2R^{37}$ ,  $NHR^{37}$  або  $N(R^{32})R^{37}$ ;

$R^{31}$  і  $R^{31A}$  незалежно являють собою F, Cl, Br або алкіл або взяті разом і утворюють  $C_2$ - $C_5$ -спіроалкіл;

$R^{32}$  являє собою  $R^{33}$ ,  $C(O)R^{33}$  або  $C(O)OR^{33}$ ;

$R^{33}$  являє собою  $R^{34}$  або  $R^{35}$ ;

$R^{34}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з арилом, гетероарилом або  $R^{34A}$ ;  $R^{34A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{35}$  являє собою алкіл, який не заміщений або заміщений  $R^{36}$ ;

$R^{36}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{36A}$ ;  $R^{36A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{37}$  являє собою  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  або  $R^{40}$ , кожний з яких заміщений F, Cl, Br, I,  $R^{41}$ ,  $OR^{41}$ ,  $NHR^{41}$ ,  $N(R^{41})_2$ ,  $NHC(O)OR^{41}$ ,  $SR^{41}$ ,  $S(O)R^{41}$  або  $SO_2R^{41}$ ;

$R^{38}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{38A}$ ;  $R^{38A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{39}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{39A}$ ;  $R^{39A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{40}$  являє собою  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_8$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{40A}$ ;  $R^{40A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{41}$  являє собою  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$  або  $R^{45}$ ;

$R^{42}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{42A}$ ;  $R^{42A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{43}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{43A}$ ;  $R^{43A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{44}$  являє собою  $C_3$ - $C_9$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_7$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{44A}$ ;  $R^{44A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{45}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{46}$ ,  $OR^{46}$ ,  $NHR^{46}$ ,  $N(R^{46})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{46}$ ,  $C(O)N(R^{46})_2$ , OH, (O), C(O)OH, N<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br або I;

$R^{46}$  являє собою  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  або  $R^{49}$ ;

$R^{47}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{47A}$ ;  $R^{47A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{48}$  являє собою гетероарил або  $R^{48A}$ ;  $R^{48A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{49}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з

яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{49A}$ ,  $R^{49A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

де фрагменти, представлені  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  і  $R^{49}$ , незалежно не

заміщені, додатково не заміщені, заміщені або додатково заміщені одним, або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{50}$ ,  $OR^{50}$ ,  $SR^{50}$ ,  $S(O)R^{50}$ ,  $SO_2R^{50}$ ,  $C(O)R^{50}$ ,  $C(O)R^{50}$ ,  $^{\circ}C(O)R^{50}$ ,  $^{\circ}C(O)OR^{50}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{50}$ ,  $N(R^{50})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{50}$ ,  $C(O)N(R^{50})_2$ ,  $C(O)NHOH$ ,  $C(O)NHOR^{50}$ ,  $C(O)NHSO_2R^{50}$ ,  $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{50}$ ,  $SO_2N(R^{50})_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $C(O)H$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(N)NH_2$ ,  $C(N)NHR^{50}$ ,  $C(N)N(R^{50})_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $N_3$ ,  $NO_2$ ,

$CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

$R^{50}$  являє собою  $R^{51}$ ,  $R^{52}$ ,  $R^{53}$  або  $R^{54}$ ;

$R^{51}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{51B}$ ;  $R^{51B}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{52}$  являє собою гетероарил;

$R^{53}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний  $O$ ,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або  $NH$ , і один або два  $CH$  фрагменти, не заміщені або заміщені на  $N$ , і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{53B}$ ,

де  $R^{53B}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

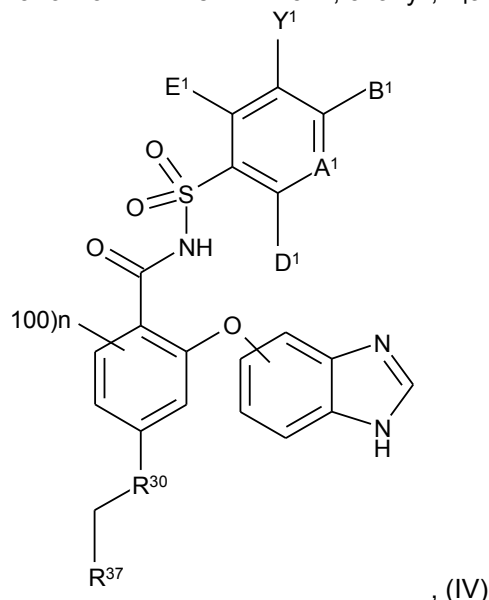
$R^{54}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{55}$ ,  $OR^{55}$ ,  $SR^{55}$ ,  $S(O)R^{55}$ ,  $SO_2R^{55}$ ,  $NHR^{55}$ ,  $N(R^{55})_2$ ,  $C(O)R^{55}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{55}$ ,  $NHC(O)R^{55}$ ,  $NHSO_2R^{55}$ ,  $NHC(O)OR^{55}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{55}$ ,  $SO_2N(R^{55})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{55}$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

$R^{55}$  являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, гетероарил або  $R^{56}$ ;

де алкіл, алкеніл, алкініл не заміщені або заміщені  $OCH_3$ ; і

$R^{56}$  являє собою  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний  $O$ ,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або  $NH$ , і один або два  $CH$  фрагменти, не заміщені або заміщені на  $N$ .

Інший варіант здійснення даного винаходу належить до сполук або їх терапевтично прийнятних солей, проліків або солей проліків, які застосовні як селективні інгібітори антиапоптотичних білків Bcl-2, сполук, що мають формулу (IV)



де  $R^{100}$  такий, як описано у випадку замісників при  $R^{26}$ ,

$n$  дорівнює 0, 1, 2 або 3;

$A^1 \in N$  або  $C(A^2)$ ;

один або два, або три, або кожний з  $A^2$ ,  $B^1$ ,  $D^1$  і  $E^1$  незалежно вибрані з  $R^1$ ,  $OR^1$ ,  $SR^1$ ,  $S(O)R^1$ ,  $SO_2R^1$ ,  $C(O)R^1$ ,  $C(O)OR^1$ ,  $^{\circ}C(O)R^1$ ,  $NHR^1$ ,  $N(R^1)_2$ ,  $C(O)NHR^1$ ,  $C(O)N(R^1)_2$ ,  $NHC(O)R^1$ ,  $NHC(O)OR^1$ ,  $NR^1C(O)NHR^1$ ,  $NR^1C(O)N(R^1)_2$ ,  $SO_2NHR^1$ ,  $SO_2N(R^1)_2$ ,  $NHSO_2R^1$ ,  $NHSO_2NHR^1$  або  $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ , а решта незалежно вибрані з  $H$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)NH_2$  або  $C(O)OR^{1A}$ ; і

$Y^1$  являє собою H, CN, NO<sub>2</sub>, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R<sup>17</sup>, OR<sup>17</sup>, C(O)R<sup>17</sup>, C(O)OR<sup>17</sup>, SR<sup>17</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>17</sup>, N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>17</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>17</sup>, C(O)N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, NHS(O)R<sup>17</sup> або NHSO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>;

або

5 B<sup>1</sup> і Y<sup>1</sup> разом з атомами, з якими вони пов'язані, утворюють імідазол або триазол; і  
 один або два, або кожний з A<sup>2</sup>, D<sup>1</sup> і E<sup>1</sup> незалежно вибрані з R<sup>1</sup>, OR<sup>1</sup>, SR<sup>1</sup>, S(O)R<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, C(O)R<sup>1</sup>, C(O)OR<sup>1</sup>, C(O)R<sup>1</sup>, NHR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>1</sup>, C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>1</sup>, NHC(O)OR<sup>1</sup>, NHC(O)NHR<sup>1</sup>, N(CH<sub>3</sub>)C(O)N(CH<sub>3</sub>)R<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, NHSO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup> або N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)R<sup>1</sup>, а решта незалежно вибрані з H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, C(O)OH, C(O)NH<sub>2</sub> або C(O)OR<sup>1A</sup>;

R<sup>1</sup> являє собою R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> або R<sup>5</sup>;

R<sup>1A</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл;

R<sup>2</sup> являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або R<sup>2A</sup>; R<sup>2A</sup> являє собою циклоалкан або гетероциклоалкан;

15 R<sup>3</sup> являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з бензолом, гетероареном або R<sup>3A</sup>; R<sup>3A</sup> являє собою циклоалкан або гетероциклоалкан;

R<sup>4</sup> являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або R<sup>4A</sup>; R<sup>4A</sup> являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

20 R<sup>5</sup> являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з R<sup>6</sup>, NC(R<sup>6A</sup>)(R<sup>6B</sup>), R<sup>7</sup>, OR<sup>7</sup>, SR<sup>7</sup>, S(O)R<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, NHR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>7</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>7</sup>, NHC(O)R<sup>7</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, NHC(O)OR<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>7</sup>, NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>, NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NHR<sup>7</sup>, OH, (O), C(O)OH, (O), N<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br або I;

25 R<sup>6</sup> являє собою C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-спіроалкіл, кожний з яких не заміщений або заміщений OH, (O), N<sub>3</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NH(CH<sub>3</sub>) або N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>6A</sup> і R<sup>6B</sup> являють собою незалежно вибраний алкіл або разом з N, з яким вони пов'язані, утворюють R<sup>6C</sup>;

30 R<sup>6C</sup> являє собою азиридин-1-іл, азетидин-1-іл, піролідин-1-іл або піперидин-1-іл, кожний з яких містить CH<sub>2</sub> фрагмент, не заміщений або заміщений на O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH;

R<sup>7</sup> являє собою R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> або R<sup>11</sup>;

35 R<sup>8</sup> являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або R<sup>8A</sup>;

R<sup>8A</sup> являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R<sup>9</sup> являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або R<sup>9A</sup>; R<sup>9A</sup> являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

40 R<sup>10</sup> являє собою C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл або C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два CH<sub>2</sub> фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або R<sup>10A</sup>; R<sup>10A</sup> являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

45 R<sup>11</sup> являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з R<sup>12</sup>, OR<sup>12</sup>, NHR<sup>12</sup>, N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>12</sup>, C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, N<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br або I;

R<sup>12</sup> являє собою R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> або R<sup>16</sup>;

50 R<sup>13</sup> являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або R<sup>13A</sup>; R<sup>13A</sup> являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R<sup>14</sup> являє собою гетероарил, кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або R<sup>14A</sup>; R<sup>14A</sup> являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

55 R<sup>15</sup> являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен, кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або R<sup>15A</sup>; R<sup>15A</sup> являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R<sup>16</sup> являє собою алкіл, алкеніл або алкініл;

R<sup>17</sup> являє собою R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> або R<sup>21</sup>;

60 R<sup>18</sup> являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або R<sup>18A</sup>; R<sup>18A</sup> являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{19}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{19A}$ ;  $R^{19A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

5  $R^{20}$  являє собою  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{20A}$ ;  $R^{20A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

10  $R^{21}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{22}$ , OR<sup>22</sup>, NHR<sup>22</sup>, N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>22</sup>, C(O)N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, N<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br або I;  $R^{22}$  являє собою  $R^{23}$ ,  $R^{24}$  або  $R^{25}$ ;

$R^{23}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{23A}$ ;  $R^{23A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

15  $R^{24}$  являє собою гетероарен, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{24A}$ ;  $R^{24A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

20  $R^{25}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{25A}$ ;  $R^{25A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

25  $R^{30}$  являє собою циклоалкіл або циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{30A}$ ;  $R^{30A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; кожний з яких заміщений F, Cl, Br, I, CH<sub>2</sub>R<sup>37</sup>, CH(R<sup>31</sup>)(R<sup>37</sup>), C(R<sup>31</sup>)(R<sup>31A</sup>)(R<sup>37</sup>), C(O)R<sup>37</sup>, OR<sup>37</sup>, SR<sup>37</sup>, S(O)R<sup>37</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>37</sup>, NHR<sup>37</sup> або N(R<sup>32</sup>)R<sup>37</sup>;

30  $R^{31}$  і  $R^{31A}$  незалежно являють собою F, Cl, Br або алкіл або взяті разом і утворюють  $C_2$ - $C_5$ -спіроалкіл;

$R^{32}$  являє собою  $R^{33}$ , C(O)R<sup>33</sup> або C(O)OR<sup>33</sup>;

$R^{33}$  являє собою  $R^{34}$  або  $R^{35}$ ;

35  $R^{34}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з арилом, гетероарилом або  $R^{34A}$ ;  $R^{34A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{35}$  являє собою алкіл, який не заміщений або заміщений  $R^{36}$ ;

$R^{36}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{36A}$ ;  $R^{36A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

40  $R^{37}$  являє собою  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  або  $R^{40}$ , кожний з яких заміщений F, Cl, Br, I,  $R^{41}$ , OR<sup>41</sup>, NHR<sup>41</sup>, N(R<sup>41</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)OR<sup>41</sup>, SR<sup>41</sup>, S(O)R<sup>41</sup> або SO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>;

$R^{38}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{38A}$ ;  $R^{38A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

45  $R^{39}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{39A}$ ;  $R^{39A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

50  $R^{40}$  являє собою  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_8$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{40A}$ ;  $R^{40A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{41}$  являє собою  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$  або  $R^{45}$ ;

$R^{42}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{42A}$ ;  $R^{42A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

55  $R^{43}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{43A}$ ;  $R^{43A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{44}$  являє собою  $C_3$ - $C_9$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_7$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з

яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{44A}$ ,  $R^{44A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{45}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{46}$ ,  $OR^{46}$ ,  $NHR^{46}$ ,  $N(R^{46})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{46}$ ,  $C(O)N(R^{46})_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

5  $R^{46}$  являє собою  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  або  $R^{49}$ ;

$R^{47}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{47A}$ ,  $R^{47A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{48}$  являє собою гетероарил або  $R^{48A}$ ,  $R^{48A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

10  $R^{49}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний  $O$ ,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або  $NH$ , і один або два  $CH$  фрагменти, не заміщені або заміщені на  $N$ , і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{49A}$ ,  $R^{49A}$  являє собою

15 циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;  
де фрагменти, представлені  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  і  $R^{49}$ , незалежно не заміщені, додатково не заміщені, заміщені або додатково заміщені одним, або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{50}$ ,  $OR^{50}$ ,  $SR^{50}$ ,  $S(O)R^{50}$ ,  $SO_2R^{50}$ ,  $C(O)R^{50}$ ,  $C(O)R^{50}$ ,  $C(O)OR^{50}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{50}$ ,  $N(R^{50})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{50}$ ,  $C(O)N(R^{50})_2$ ,  $C(O)NHOH$ ,  $C(O)NHOR^{50}$ ,  $C(O)NHSO_2R^{50}$ ,  $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{50}$ ,  $SO_2N(R^{50})_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $C(O)H$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(N)NH_2$ ,  $C(N)NHR^{50}$ ,  $C(N)N(R^{50})_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $N_3$ ,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

$R^{50}$  являє собою  $R^{51}$ ,  $R^{52}$ ,  $R^{53}$  або  $R^{54}$ ;

25  $R^{51}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{51B}$ ,  $R^{51B}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{52}$  являє собою гетероарил;

$R^{53}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний  $O$ ,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або  $NH$ , і один або два  $CH$  фрагменти, не заміщені або заміщені на  $N$ , і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{53B}$ ;

де  $R^{53B}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{54}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{55}$ ,  $OR^{55}$ ,  $SR^{55}$ ,  $S(O)R^{55}$ ,  $SO_2R^{55}$ ,  $NHR^{55}$ ,  $N(R^{55})_2$ ,  $C(O)R^{55}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{55}$ ,  $NHC(O)R^{55}$ ,  $NHSO_2R^{55}$ ,  $NHC(O)OR^{55}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{55}$ ,  $SO_2N(R^{55})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{55}$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

$R^{55}$  являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, гетероарил або  $R^{56}$ ;

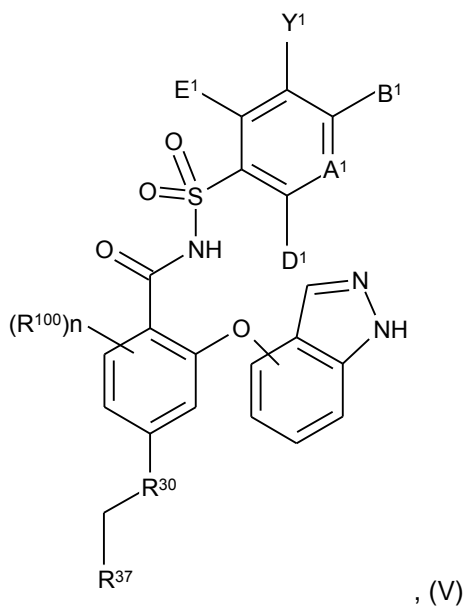
де алкіл, алкеніл, алкініл не заміщені або заміщені  $OCH_3$ ; і

40  $R^{56}$  являє собою  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний  $O$ ,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або  $NH$ , і один або два  $CH$  фрагменти, не заміщені або заміщені на  $N$ .

Наступний варіант здійснення даного винаходу належить до сполук або їх терапевтично прийнятних солей, проліків або солей проліків, які застосовні як селективні інгібітори антиапоптозних білків Bcl-2, сполук, що мають формулу (V)

45





де  
 $R^{100}$  такий, як описано у випадку замісників при  $R^{26}$ ;

$n$  дорівнює 0, 1, 2 або 3;

5  $A^1$  є N або  $C(A^2)$ ;

один або два, або три, або кожний з  $A^2$ ,  $B^1$ ,  $D^1$  і  $E^1$  незалежно вибрані з  $R^1$ ,  $OR^1$ ,  $SR^1$ ,  $S(O)R^1$ ,  $SO_2R^1$ ,  $C(O)R^1$ ,  $C(O)OR^1$ ,  $^oC(O)R^1$ ,  $NHR^1$ ,  $N(R^1)_2$ ,  $C(O)NHR^1$ ,  $C(O)N(R^1)_2$ ,  $NHC(O)R^1$ ,  $NHC(O)OR^1$ ,  $NR^1C(O)NHR^1$ ,  $NR^1C(O)N(R^1)_2$ ,  $SO_2NHR^1$ ,  $SO_2N(R^1)_2$ ,  $NHSO_2R^1$ ,  $NHSO_2NHR^1$  або  $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ , а решта незалежно вибрані з H, F, Cl, Br, I, CN,  $CF_3$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)NH_2$  або  $C(O)OR^{1A}$ ; і

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

або

15  $B^1$  і  $Y^1$  разом з атомами, з якими вони пов'язані, утворюють імідазол або триазол; і

один або два, або кожний з  $A^2$ ,  $D^1$  і  $E^1$  являють собою незалежно вибраний  $R^1$ ,  $OR^1$ ,  $SR^1$ ,  $S(O)R^1$ ,  $SO_2R^1$ ,  $C(O)R^1$ ,  $C(O)OR^1$ ,  $^oC(O)R^1$ ,  $NHR^1$ ,  $N(R^1)_2$ ,  $C(O)NHR^1$ ,  $C(O)N(R^1)_2$ ,  $NHC(O)R^1$ ,  $NHC(O)OR^1$ ,  $NHC(O)NHR^1$ ,  $N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$ ,  $SO_2NHR^1$ ,  $SO_2N(R^1)_2$ ,  $NHSO_2R^1$ ,  $NHSO_2NHR^1$  або  $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ , а решта незалежно вибрані з H, F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)NH_2$  або  $C(O)OR^{1A}$ ;

20  $R^1$  являє собою  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  або  $R^5$ ;

$R^{1A}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_3$ - $C_6$ -алкеніл або  $C_3$ - $C_6$ -алкініл;

$R^2$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{2A}$ ;  $R^{2A}$  являє собою циклоалкан або гетероциклоалкан;

25  $R^3$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з бензолом, гетероареном або  $R^{3A}$ ;  $R^{3A}$  являє собою циклоалкан або гетероциклоалкан;

$R^4$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{4A}$ ;  $R^{4A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

30  $R^5$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^6$ ,  $NC(R^{6A})(R^{6B})$ ,  $R^7$ ,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $S(O)R^7$ ,  $SO_2R^7$ ,  $NHR^7$ ,  $N(R^7)_2$ ,  $C(O)R^7$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^7$ ,  $NHC(O)R^7$ ,  $NHSO_2R^7$ ,  $NHC(O)OR^7$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^7$ ,  $SO_2N(R^7)_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^7$ ,  $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$ ,  $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$ , OH, (O),  $C(O)OH$ , (O),  $N_3$ , CN,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , F, Cl, Br або I;

35  $R^6$  являє собою  $C_2$ - $C_5$ -спіроалкіл, кожний з яких не заміщений або заміщений OH, (O),  $N_3$ , CN,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , F, Cl, Br, I,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$  або  $N(CH_3)_2$ ;

$R^{6A}$  і  $R^{6B}$  являють собою незалежно вибраний алкіл або разом з N, з яким вони пов'язані, утворюють  $R^{6C}$ ;

40  $R^{6C}$  являє собою азиридин-1-іл, азетидин-1-іл, піролідин-1-іл або піперидин-1-іл, кожний з яких містить  $CH_2$  фрагмент, не заміщений або заміщений на O,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ , S,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або NH;

$R^7$  являє собою  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  або  $R^{11}$ ;

$R^8$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{8A}$ ;

$R^{8A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

5  $R^9$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{9A}$ ;  $R^{9A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

10  $R^{10}$  являє собою  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{10A}$ ;  $R^{10A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

15  $R^{11}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{12}$ , OR<sup>12</sup>, NHR<sup>12</sup>, N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>12</sup>, C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, N<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br або I;

$R^{12}$  являє собою  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  або  $R^{16}$ ;

$R^{13}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{13A}$ ;  $R^{13A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

20  $R^{14}$  являє собою гетероарил, кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{14A}$ ;  $R^{14A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{15}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен, кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{15A}$ ;  $R^{15A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

25  $R^{16}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл;

$R^{17}$  являє собою  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  або  $R^{21}$ ;

$R^{18}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{18A}$ ;  $R^{18A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

30  $R^{19}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{19A}$ ;  $R^{19A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

35  $R^{20}$  являє собою  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{20A}$ ;  $R^{20A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{21}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{22}$ , OR<sup>22</sup>, NHR<sup>22</sup>, N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>22</sup>, C(O)N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, N<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br або I;

40  $R^{22}$  являє собою  $R^{23}$ ,  $R^{24}$  або  $R^{25}$ ;

$R^{23}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{23A}$ ;  $R^{23A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{24}$  являє собою гетероарен, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{24A}$ ;  $R^{24A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

45  $R^{25}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{25A}$ ;  $R^{25A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

50  $R^{30}$  являє собою циклоалкіл або циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{30A}$ ;  $R^{30A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; кожний з яких заміщений F, Cl, Br, I, CH<sub>2</sub>R<sup>37</sup>, CH(R<sup>31</sup>)(R<sup>37</sup>), C(R<sup>31</sup>)(R<sup>31A</sup>)(R<sup>37</sup>), C(O)R<sup>37</sup>, OR<sup>37</sup>, SR<sup>37</sup>, S(O)R<sup>37</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>37</sup>, NHR<sup>37</sup> або N(R<sup>32</sup>)R<sup>37</sup>;

$R^{31}$  і  $R^{31A}$  незалежно являють собою F, Cl, Br або алкіл або взяті разом і утворюють  $C_2$ - $C_5$ -спіроалкіл;

60  $R^{32}$  являє собою  $R^{33}$ , C(O)R<sup>33</sup> або C(O)OR<sup>33</sup>;

- $R^{33}$  являє собою  $R^{34}$  або  $R^{35}$ ;  
 $R^{34}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з арилом, гетероарилом або  $R^{34A}$ ;  $R^{34A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;  
 $R^{35}$  являє собою алкіл, який не заміщений або заміщений  $R^{36}$ ;  
5  $R^{36}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{36A}$ ;  $R^{36A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;  
 $R^{37}$  являє собою  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  або  $R^{40}$ , кожний з яких заміщений F, Cl, Br, I,  $R^{41}$ ,  $OR^{41}$ ,  $NHR^{41}$ ,  $N(R^{41})_2$ ,  $NHC(O)OR^{41}$ ,  $SR^{41}$ ,  $S(O)R^{41}$  або  $SO_2R^{41}$ ;  
10  $R^{38}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{38A}$ ;  $R^{38A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;  
 $R^{39}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{39A}$ ;  $R^{39A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;  
15  $R^{40}$  являє собою  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_8$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{40A}$ ;  $R^{40A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;  
 $R^{41}$  являє собою  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$  або  $R^{45}$ ;  
20  $R^{42}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{42A}$ ;  $R^{42A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;  
 $R^{43}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{43A}$ ;  $R^{43A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;  
25  $R^{44}$  являє собою  $C_3$ - $C_9$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_7$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{44A}$ ;  $R^{44A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;  
30  $R^{45}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{46}$ ,  $OR^{46}$ ,  $NHR^{46}$ ,  $N(R^{46})_2$ , C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>46</sup>, C(O)N(R<sup>46</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, N<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br або I;  
 $R^{46}$  являє собою  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  або  $R^{49}$ ;  
 $R^{47}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном  
35 або  $R^{47A}$ ;  $R^{47A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;  
 $R^{48}$  являє собою гетероарил або  $R^{48A}$ ;  $R^{48A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;  
 $R^{49}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>,  
40 S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{49A}$ ;  $R^{49A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;  
де фрагменти, представлені  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  і  $R^{49}$ , незалежно не  
45 заміщені, додатково не заміщені, заміщені або додатково заміщені одним, або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{50}$ ,  $OR^{50}$ ,  $SR^{50}$ ,  $S(O)R^{50}$ ,  $SO_2R^{50}$ , C(O)R<sup>50</sup>, C(O)R<sup>50</sup>, C(O)R<sup>50</sup>, C(O)OR<sup>50</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>50</sup>,  $N(R^{50})_2$ , C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>50</sup>, C(O)N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>50</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, C(O)NR<sup>50</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>50</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH<sub>2</sub>, C(N)NHR<sup>50</sup>, C(N)N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>,  
50 CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br або I;  
 $R^{50}$  являє собою  $R^{51}$ ,  $R^{52}$ ,  $R^{53}$  або  $R^{54}$ ;  
 $R^{51}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{51B}$ ;  $R^{51B}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;  
 $R^{52}$  являє собою гетероарил;  
55  $R^{53}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{53B}$ ;  
де  $R^{53B}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{54}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{55}$ ,  $OR^{55}$ ,  $SR^{55}$ ,  $S(O)R^{55}$ ,  $SO_2R^{55}$ ,  $NHR^{55}$ ,  $N(R^{55})_2$ ,  $C(O)R^{55}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{55}$ ,  $NHC(O)R^{55}$ ,  $NHSO_2R^{55}$ ,  $NHC(O)OR^{55}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{55}$ ,  $SO_2N(R^{55})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{55}$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

$R^{55}$  являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, гетероарил або  $R^{56}$ ;

де алкіл, алкеніл, алкініл не заміщені або заміщені  $OCH_3$ ;  $i$

$R^{56}$  являє собою  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний  $O$ ,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або  $NH$ , і один або два  $CH$  фрагменти, не заміщені або заміщені  $N$ .

Наступний варіант здійснення належить до сполук формули (I), формули (II), формули (III), формули (IV) або формул (V), в яких  $A^1$  являє собою  $C(A^2)$  і  $A^2$  являє собою  $H$ .

Наступний варіант здійснення належить до сполук формули (I), формули (II), формули (III), формули (IV) або формул (V), в яких  $A^1$  являє собою  $C(A^2)$ ,  $A^2$  являє собою  $H$  і  $B^1$  являє собою  $NHR^1$ .

Наступний варіант здійснення належить до сполук формули (I), формули (II), формули (III), формули (IV) або формул (V), в яких  $A^1$  являє собою  $C(A^2)$ ,  $A^2$  являє собою  $H$ ,  $B^1$  являє собою  $NHR^1$  і  $D^1$  являє собою  $H$ .

Наступний варіант здійснення належить до сполук формули (I), формули (II), формули (III), формули (IV) або формул (V), в яких  $A^1$  являє собою  $C(A^2)$ ,  $A^2$  являє собою  $H$ ,  $B^1$  являє собою  $NHR^1$ ,  $D^1$  являє собою  $H$  і  $E^1$  являє собою  $H$ .

Наступний варіант здійснення належить до сполук формули (I), формули (II), формули (III), формули (IV) або формул (V), в яких  $A^1$  являє собою  $C(A^2)$ ,  $A^2$  являє собою  $H$ ,  $B^1$  являє собою  $NHR^1$ ,  $D^1$  являє собою  $H$ ,  $E^1$  являє собою  $H$  і  $Y^1$  являє собою  $NO_2$ .

Ще один варіант здійснення належить до сполук формули (I), які являють собою:

4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-феноксibenзамід;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-фенокси-N-((4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;

2-бензилокси-4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(2-фенілетокси)бензамід;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(фенілтіо)бензамід;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(фенілтіо)-N-((4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((3-морфолін-4-ілпропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(фенілтіо)бензамід;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(фенілсульфоніл)бензамід;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(фенілсульфініл)бензамід;

2-бензил-4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;

2-бензил-4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;

2-бензил-4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((3-морфолін-4-ілпропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(2-фенілетил)бензамід;

2-(бензиламіно)-4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;

2-аніліно-4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;

2-аніліно-4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-метокси-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;

- [illegible]

- [illegible]

[illegible]

[illegible]



[illegible]

- 4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тієн-2-іл)метил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-феноксibenзамід;
- 4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-фенокси-N-((4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)аміно)-3-((трифторметил)сульфоніл)феніл)сульфоніл)бензамід;
- 5 4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)етил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-феноксibenзамід;
- 4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)етил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-феноксibenзамід;
- 4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((3-(диметиламіно)пропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(2-нафтилокси)бензамід;
- 10 4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((2-(2-оксопіридин-1(2H)-іл)етил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-феноксibenзамід;
- 4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((2-(піридин-2-ілокси)етил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-феноксibenзамід;
- 15 4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((2-(піридин-4-іл)етил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-феноксibenзамід;
- 4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((3-(диметиламіно)пропіл)аміно)-3-((трифторметил)сульфоніл)феніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;
- 20 4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((3-(диметиламіно)пропіл)аміно)-3-((трифторметил)феніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-ціано-4-((3-(диметиламіно)пропіл)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;
- 25 4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((3-нітро-4-((1-тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;
- 4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((4-((4-метилпіперазин-1-іл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;
- 4-(4-((1-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)етил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;
- 30 N-((4-((4-амінотетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-(4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((3-нітро-4-[тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;
- 35 транс-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((4-[[4-морфолін-4-іл]циклогексил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((4-[[2-метоксіетил]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[[3-нітро-4-[[3S)-тетрагідро-2H-піран-3-іл)метил]аміно]феніл)сульфоніл)бензамід;
- 40 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[[3-нітро-4-[[3R)-тетрагідро-2H-піран-3-іл)метил]аміно]феніл)сульфоніл)бензамід;
- 4-(4-[[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((3-нітро-4-[[тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно]феніл)сульфоніл)бензамід;
- 45 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-іл)метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-3-фтор-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((4-[[1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід;
- 50 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-3-фтор-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((3-нітро-4-[[1-тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл]аміно]феніл)сульфоніл)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-іл)метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід;
- 55 N-[[4-[[3S, 4R)-1-бензил-3-гідроксіпіперидин-4-іл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;
- N-[[4-[[4-амінотетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]



бензил 4-({4-({4-({4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензоїл]аміно}сульфоніл)-2-нітрофеніл]аміно}метил}піперидин-1-карбоксилат;

- 5 N-({3-(амінокарбоніл)-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)феніл}сульфоніл)-4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід;  
4-(4-({4'-хлор-5-(трифторметил)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіперидин-4-іл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід;  
4-(4-({5-трет-бутил-4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіперидин-4-іл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід;
- 10 4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-({(1-метил-1Н-імідазол-5-ил)метил]аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;  
4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-морфолін-4-ілсульфоніл]феніл]сульфоніл)бензамід;  
4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід;
- 15 4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({4-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл) бензамід;  
N-({5-бром-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід;
- 20 4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-([6-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]-5-(1,3-тіазол-2-іл)піридин-3-іл]сульфоніл)бензамід;  
4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-ціано-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід;
- 25 4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-ціано-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід;  
4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(3,3-диметилбутил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід;  
4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-[(1S)-1-(гідроксиметил)-3-метилбутил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід;
- 30 4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([3-нітро-4-[(2R)-тетрагідрофуран-2-ілметил]аміно]феніл]сульфоніл) бензамід;  
4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-[(1R)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід;
- 35 4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-[(4-метоксифеніл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід;  
N-([4-({2-(1,3-бензодіоксол-5-ил)етил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід;  
4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([3-нітро-4-([3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]аміно]феніл]сульфоніл)бензамід;
- 40 4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-гідроксифеніл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід;  
N-([4-({2-[4-(аміносульфоніл)феніл]етил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід;
- 45 4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-([3-(1Н-імідазол-1-іл)пропіл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід;  
4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([3-нітро-4-[(1S)-1-фенілетил]аміно]феніл]сульфоніл)бензамід;
- 50 N-({2-хлор-5-фтор-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід;  
4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-([2-(2-метоксіетоксі)етил]тіо)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід;  
4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-([4-([2-(2-метоксіетоксі)етил]тіо)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід;
- 55 4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-(метилсульфоніл)феніл]сульфоніл)бензамід;  
4-(4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-([4-(метилсульфоніл)феніл]сульфоніл)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-([2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({5-ціано-6-  
5 [(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-ціано-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл)-N-{5-[хлор-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-ціано-6-(2-морфолін-4-ілетокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-([3-нітро-4-([1-тетрагідро-2H-піран-4-іл]піперидин-4-іл)окси]феніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[4-морфолін-4-ілбут-2-иніл)окси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[5-етиніл-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-ціано-6-(2-морфолін-4-ілетокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-ціано-6-[4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл]метокси}піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-([3-(гідрокси-4-метоксифеніл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл}-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід):

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(2,3-дигідро-  
25 1H-індол-4-ілокси)-N-((4-{[1-метилпіперидин-4-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(піридин-3-іламіно)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([1-тетрагідро-2H-піран-4-іл]піперидин-4-іл)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(піридин-3-іламіно)бензамід:

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридин-4-іл]аміно}феніл}сульфоніл)-2-(піридин-3-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-  
[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-

ілокси)-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід;  
4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-

ілоксі)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл]аміно}феніл)сульфонілбензамід;  
 транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклопекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-

індазол-4-ілоксі)-N-({4-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;  
2-(1H-бензімідазол-4-ілоксі)-4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилпипіклогекс-1-ен-1-

іл)метилпіперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід:

45 N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

N-((5-хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід:

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((5-ціано-6-  
50 [(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-індазол-4-  
ілокси)бензамід;

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-дифторетил)піролідин-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;

55 2-(1Н-бензімідазол-4-ілоксид)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-[4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[6-{(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-5-(трифторметил)піридин-3-іл}сульфоніл}-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-  
циклопропілморфолін-2-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індазол-4-  
ілокси)бензамід;

4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно)піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

транс-N-[(5-хлор-6-[(4-метоксициклогексил)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{4-({[4-(2,2-дифторетил)морфолін-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфонілбензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({5-фтор-6-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл}-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл]аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;

2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;

N-[(5-хлор-6-{[1-(ціанометил)-4-фторпіперидин-4-іл]метокси}піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[5-хлор-6-(тетрагідрофуран-3-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

транс-N-[(5-хлор-6-[(4-гідроксициклогексил)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[(3R)-1-(2,2-дифторетил)піролідин-3-іл]окси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-N-[(5-хлор-6-[[[2S]-4-(N,N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метокси}піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)бензамід;

2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-N-[(5-хлор-6-[[2(2R)-4-(N,N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[(2S)-4-(N,N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метокси}піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[(2R)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метокси}піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[[5-хлор-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід;

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{(3R)-1-(ціанометил)піролідін-3-іл}аміно)-3-нітрофеніл]сульфонілбензамід;

2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(3R)-1-[2-(2-метоксіетоксі)етил]піролідин-3-іл}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл]бензамід;

2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[3(Р)-1-(N,N-диметилгліцил)піролідин-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-({4-(ціанометил)морфолін-2-іл}метил)аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл}бензамід;

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{[4-циклопропілморфолін-2-іл]метил}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл}бензамід;

2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-4-4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[(4-оксетан-3-ілморфолін-2-іл)метил]аміно)феніл]сульфоніл]бензамід;

10 N-[(5-хлор-6-((3R)-1-[2-фтор-1-(форметил)етил]піролідин-3-іл)окси)піридин-3-іл]сульфоніл]-  
4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-  
ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-((3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піролідин-3-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-([1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}бензамід;

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({(2S)-4-(N,N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}бензамід;

25 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідрофуран-3-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід;

транс-2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[(4-метоксициклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфонілбензамід;

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;

2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-фтор-6-[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)бензамід;

2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)бензамід;

40 N-[[5-хлор-6-((3R)-1-[2-фтор-1-(форметил)етил]піролідін-3-іл]метокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

N-{[5-хлор-6-{{(3R)-1-[2,2-дифторетил]піролідин-3-іл}метокси}піридин-3-іл]сульфоніл}-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

45      транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)-N-[(4-{(4-метоксициклогексил)метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-(1,4-діоксан-2-ілметокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

N-{[5-хлор-6-[(1-циклопропілпіридин-4-іл)аміно]піридин-3-іл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-N-({5-хлор-6-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)бензамід;

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[1,4-діоксан-2-ілметил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;

2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;

- транс-2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;
- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-метилпіперазин-1-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;
- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(1-метилпіперидин-4-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;
- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(2R)-4-[2-(2-метоксіетоксі)етил]морфолін-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;
- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4,4-дифторциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;
- N-[(4-{[(4-ацетилморфолін-2-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)бензамід;
- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-(метилсульфоніл)морфолін-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({6-({4-фтор-1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піперидин-4-іл)метокси}-5-(трифторметил)піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксибензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-хлор-6-(2-тетрагідрофуран-2-ілетокси)піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;
- транс-2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-ціаноциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;
- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-N-({5-хлор-6-[(4,4-дифторциклогексил)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)бензамід;
- N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]феніл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;
- N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-ціано-6-(2-тетрагідро-2H-піран-4-ілетокси)піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-{[(1R, 5S)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;
- N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенілпропаноїл)[(1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-ил]аміно}піперидин-1-іл)бензамід;
- N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенілпропаноїл)[(1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-ил]аміно}піперидин-1-іл)бензамід;
- N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенілпропіл)[(1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-ил]аміно}піперидин-1-іл)бензамід;
- N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенілпропіл)[(1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-ил]аміно}піперидин-1-іл)бензамід;
- 4-(4-{[(1R, 5S)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]аміно}бензил)піперазин-1-іл)-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-феноксибензамід;
- 4-(4-{[(1R, 5S)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]аміно}бензил)піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксибензамід;

4-{4-[2-(3-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)бензил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід;

4-{4-[2-(3-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)бензил]піперазин-1-іл}-2-фенокси-N-({4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]-3-[(трифтометил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)бензамід;

5 4-{4-[2-(3-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)бензил]піперазин-1-іл}-2-фенокси-N-({4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід;

4-{4-[2-(3-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)бензил]піперазин-1-іл}-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід;

10 4-{4-[2-[(4R, 7S)-2,3,3a, 4,7,7a-гексагідро-1Н-4,7-метаноінден-5-іл]бензил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід;

4-{4-[2-[(1R, 5S)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ілметил]тієн-2-іл]бензил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід;

4-{4-[3-[(1R, 5S)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ілметил]тієн-2-іл]бензил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід;

15 і їх терапевтично прийнятних солей, проліків, солей проліків і їхніх метаболітів.

Наступний варіант здійснення належить до композиції для лікування раку сечового міхура, раку мозку, раку грудей, раку кісткового мозку, раку шийки матки, хронічного лімфолейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфоми, злоякісних лімфоїдних новоутворень Т-клітинної або В-клітинної природи, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, раку порожнини рота, раку яєчника, недрібноклітинного раку легень, хронічного лімфолейкозу, мієломи, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легень або раку селезінки, при цьому вказана композиція включає ексципієнт і терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I).

Наступний варіант здійснення належить до способу лікування раку сечового міхура, раку мозку, раку грудей, раку кісткового мозку, раку шийки матки, хронічного лімфолейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластичного лейкозу, фолікулярної лімфоми, злоякісних лімфоїдних новоутворень Т-клітинної або В-клітинної природи, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, раку порожнини рота, раку яєчника, недрібноклітинного раку легень, хронічного лімфолейкозу, мієломи, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легень або раку селезінки в пацієнта, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

Наступний варіант здійснення належить до способу лікування раку сечового міхура, раку мозку, раку грудей, раку кісткового мозку, раку шийки матки, хронічного лейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластичного лейкозу, фолікулярної лімфоми, злоякісних лімфоїдних новоутворень Т-клітинної або В-клітинної природи, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, раку порожнини рота, раку яєчника, недрібноклітинного раку легень, хронічного лімфолейкозу, мієломи, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легень або раку селезінки в пацієнта, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) і терапевтично ефективної кількості одного додаткового терапевтичного або агента декількох додаткових терапевтичних агентів.

Змінні групи в даному описі представлені ідентифікаторами (великими буквами з числовими і/або буквеними надрядковими індексами) і можуть бути здійснені конкретно.

Мається на увазі, що зрозуміло, що належні валентності зберігаються для всіх груп і їхніх комбінацій, що одновалентні групи, які містять більше одного атома, зображуються зліва направо і зв'язуються через свої ліві кінці, і що двовалентні групи також зображуються зліва направо.

Також мається на увазі, що зрозуміло, що конкретний варіант здійснення змінної групи в даному описі може таким же або відмінним від іншого конкретного варіанта здійснення з тим же ідентифікатором.

Використаний у даному описі термін "алкеніл" означає лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, що містить від 2 до 10 атомів вуглецю і містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Термін "C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub> алкеніл" означає лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, що включає щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, що містить від x до y атомів вуглецю. Термін "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл" означає алкенільну групу, що містить 3-6 атомів вуглецю. Зразкові приклади алкенілу включають, але без обмеження, бута-2,3-дієніл, етеніл, 2-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл, 3-бутеніл, 4-пентеніл, 5-гексеніл, 2-гептеніл, 2-метил-1-гептеніл і 3-деценіл.

Термін "алкенілен" означає двовалентну групу, отриману з лінійного або розгалуженого вуглеводню, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю, і що включає щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Термін "C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub> алкенілен" означає двовалентну групу, отриману з

лінійного або розгалуженого вуглеводню, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, і включає від  $x$  до  $y$  атомів вуглецю. Зразкові приклади алкенілену включають, але без обмеження,  $=CH=CH-$  і  $-CH_2CH=CH-$ .

Використаний у даному описі термін "алкіл" означає лінійний або розгалужений насичену вуглеводневий ланцюг, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю. Термін " $C_x-C_y$  алкіл" означає лінійний або розгалужений насичений вуглеводень, що містить від  $x$  до  $y$  атомів вуглецю. Наприклад, " $C_1-C_6$  алкіл" означає лінійний або розгалужений насичений вуглеводень, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю. Зразкові приклади алкенілену включають, але без обмеження, метил, етил,  $n$ -пропіл, ізопропіл,  $n$ -бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил,  $n$ -пентил, ізопентил, неопентил,  $n$ -гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил,  $n$ -гептил,  $n$ -октил,  $n$ -ноніл і  $n$ -децил.

Термін "алкілен" означає двовалентну групу, отриману з лінійного або розгалуженого насиченого вуглеводневого ланцюга, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю, наприклад, від 1 до 4 атомів вуглецю. Термін " $C_x-C_y$  алкілен" означає двовалентну групу, отриману з лінійного або розгалуженого насиченого вуглеводневого ланцюга, що містить від  $x$  до  $y$  атомів вуглецю. Наприклад, " $C_2-C_6$  алкілен" означає лінійний або розгалужений насичений вуглеводень, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю. Зразкові приклади алкілену включають, але без обмеження,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  і  $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ .

Використаний у даному описі термін "алкініл" означає лінійну або розгалужену вуглеводневу групу, що містить від 2 до 10 атомів вуглецю і включає щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Термін " $C_x-C_y$  алкініл" означає лінійну або розгалужену групу, яка містить від  $x$  до  $y$  атомів вуглецю. Наприклад, " $C_3-C_6$  алкініл" означає лінійну або розгалужену вуглеводневу групу, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю і включає щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Зразкові приклади алкінілу включають, але без обмеження, ацетиленіл, 1-пропініл, 2-пропініл, 3-бутиніл, 2-пентиніл і 1-бутиніл.

Використаний у даному описі термін "алкінілен" означає двовалентний радикал, отриманий з лінійної або розгалуженої вуглеводневої групи, що містить від 2 до 10 атомів вуглецю, і включає в себе щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок.

Використаний у даному описі термін "арил" означає феніл.

Використаний у даному описі термін "циклічна група" означає бензол, феніл, фенілен, циклоалкан, циклоалкіл, циклоалкілен, циклоалкен, циклоалкеніл, циклоалкенілен, циклоалкін, циклоалкініл, циклоалкінілен, гетероарен, гетероарил, гетероциклоалкан, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкен, гетероциклоалкеніл і спіроалкіл.

Використані в даному описі терміни "циклоалкілен" або "циклоалкіл", або "циклоалкан" означають моноциклічну або містчкову вуглеводневу циклічну систему. Моноциклічний циклоалкіл являє собою карбоциклічну кільцеву систему, що містить від три до десяти атомів вуглецю, нуль гетероатомів і нуль подвійних зв'язків. Приклади моноциклічних кільцевих систем включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил. Моноциклічна кільцева система може містити один або два алкіленових містки, кожний з яких складається з одного, двох або трьох атомів вуглецю, кожний з яких зв'язує два не сусідніх атоми вуглецю даної циклічної системи. Зразкові приклади подібних містчкових циклоалкільних кільцевих систем включають, але без обмеження, біцикло[3.1.1]гептан, біцикло[2.2.1]гептан, біцикло[2.2.2]октан, біцикло[3.2.1]октан, біцикло[3.2.2]нонан, біцикло[3.3.1]нонан, біцикло[4.2.1]нонан, трицикло[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]нонан, (октагідро-2,5-метанопентален або норадамантан) і трицикло[3.3.1.13<sup>7</sup>]декан (адамантан). Моноциклічний і містчковий циклоалкіл може бути зв'язаний з вихідною молекулярною групою через будь-який прийнятний для заміщення атом, що міститься в даній циклічній системі.

Використані в даному описі терміни "циклоалкенілен" або "циклоалкеніл", або "циклоалкен" означають моноциклічну або містчкову вуглеводневу циклічну систему. Моноциклічний циклоалкеніл включає від чотирьох до десяти атомів вуглецю і нуль гетероатомів. Чотиричленні циклічні системи містять один подвійний зв'язок, п'яти- або шестичленні циклічні системи містять один або два подвійні зв'язки, семи- або восьмичленні циклічні системи містять один, два або три подвійні зв'язки, а дев'яти- або десятичленні циклічні системи містять один, два, три або чотири подвійні зв'язки. Зразкові приклади моноциклічних циклоалкільних циклоалкенільних груп включають, але без обмеження, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл і циклооктеніл. Моноциклічне циклоалкенільне кільце може містити один або два алкіленових містки, кожний з яких складається з одного, двох або три атомів вуглецю, кожний з яких зв'язує два не сусідніх атоми вуглецю даної циклічної системи. Зразкові приклади подібних містчкових циклоалкенільних груп включають, але без обмеження, біцикло[2.2.1]гепт-2-ен, 4,5,6,7-тетрагідро-Зан-інден, октагідронафталеніл і 1,6-дигідропентален. Моноциклічний і містчковий

циклоалкеніл може бути зв'язаний з вихідною молекулярною групою через будь-який прийнятний для заміщень атом, що міститься в даних циклічних системах.

Використаний у даному описі термін "циклоалкін" або "циклоалкініл", або "циклоалкінілен" означають моноциклічну або місточкову вуглеводневу циклічну систему. Моноциклічне циклоалкінільне кільце включає вісім або більше атомів вуглецю, нуль гетероатомів і один або більше потрійних зв'язків. Моноциклічне циклоалкінільне кільце може містити один або два алкіленових містки, кожний з яких складається з одного, двох або три атомів вуглецю, кожний з яких зв'язує два не сусідніх атоми вуглецю даної циклічної системи. Моноциклічний і місточковий циклоалкініл може бути зв'язаний з вихідною молекулярною групою через будь-який прийнятний для заміщень атом, що міститься в даних циклічних системах.

Використані в даному описі терміни "гетероарен" або "гетероарил", або "гетероарилен" означають п'ятичленний або шестичленний ароматичний цикл, що містить щонайменше один атом вуглецю, і один або більше одного незалежно вибраного атому азоту, кисню або сірки. Гетероарени даного винаходу зв'язані через будь-які сусідні атоми циклу, за умови збереження належних валентностей. Зразкові приклади гетероарилу включають, але без обмеження, фураніл (включаючи, але без обмеження, фуран-2-іл), імідазоліл (включаючи, але без обмеження, 1H-імідазол-1-іл), ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, 1,3-оксазоліл, піридиніл (наприклад, піридин-4-іл, піридин-2-іл, піридин-3-іл), піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піразоліл, піроліл, тетразоліл, тіадіазоліл, 1,3-тіазоліл, тієніл (включаючи, але без обмеження, тієн-2-іл, тієн-3-іл), триазоліл і триазиніл.

Використаний у даному описі термін "гетероциклоалкан" або "гетероциклоалкіл", або "гетероциклоалкілен" означає моноциклічний або місточковий три-, чотири-, п'яти-, шести-, семи- або восьмичленний цикл, що містить щонайменше один гетероатом, незалежно вибраний із групи, що включає O, N і S, і нуль подвійних зв'язків. Моноциклічний і місточковий гетероциклоалкан зв'язані з вихідною молекулярною групою через будь-який прийнятний для заміщення атом або вуглецю будь-який прийнятний для заміщення атом азоту, що міститься в циклах. Гетероатоми азоту і сірки в даних гетероциклічних кільцях необов'язково можуть бути окиснені, а атоми азоту необов'язково можуть бути кватернізовані. Зразкові приклади гетероциклоалканових груп включають, але без обмеження, 8-азабіцикло[3.2.1]октан, 3-азабіцикло[3.2.2]нонан, морфолініл, тетрагідропіраніл, піролідиніл, піперидиніл, діоксоланіл, тетрагідрофураніл, тіоморфолініл, 1,4-діоксаніл, тетрагідротієніл, тетрагідротіопіраніл, оксетаніл, піперазиніл, імідазолідиніл, азетидин, азебаніл, азиридиніл, діазепаніл, дитіоланіл, дитіаніл, ізоксазолідиніл, ізотіазолідиніл, оксадіазолідиніл, оксазолідиніл, піразолідиніл, тетрагідротієніл, тіадіазолідиніл, тіазолідиніл, тіоморфолініл, тритіаніл і тритіаніл.

Використаний у даному описі термін "гетероциклоалкенілен" або "гетероциклоалкеніл", або "гетероциклоалкілен" означає моноциклічний або місточковий три-, чотири-, п'яти-, шести-, семи- або восьмичленний цикл, що містить щонайменше один гетероатом, незалежно вибраний із групи, що включає O, N і S, і один або більше подвійних зв'язків. Моноциклічний і місточковий гетероциклоалкен зв'язані з вихідною молекулярною групою через будь-який прийнятний для заміщення атом або вуглецю будь-який прийнятний для заміщення атом азоту, що міститься в циклах. Гетероатоми азоту і сірки в даних гетероциклічних кільцях необов'язково можуть бути окиснені, а атоми азоту необов'язково можуть бути кватернізовані. Зразкові приклади гетероциклоалкенових груп включають, але без обмеження, 1,4,5,6-тетрагідропіридазиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, дигідропіраніл, імідазолініл, ізотіазолініл, оксадіазолініл, ізоксазолініл, оксазолініл, піраніл, піразолініл, піролініл, тіадіазолініл, тіазолініл і тіопіраніл.

Використаний у даному описі термін "фенілен" означає двовалентний радикал, отриманий при видаленні атома водню з фенілу.

Використаний у даному описі термін "спіроалкіл" означає алкілен, обидва кінці якого зв'язані з тим самим атомом вуглецю, і представлений прикладом C<sub>2</sub>-спіроалкілу, C<sub>3</sub>-спіроалкілу, C<sub>4</sub>-спіроалкілу, C<sub>5</sub>-спіроалкілу, C<sub>6</sub>-спіроалкілу, C<sub>7</sub>-спіроалкілу, C<sub>8</sub>-спіроалкілу, C<sub>9</sub>-спіроалкілу і т. п.

Використаний у даному описі термін "спірогетероалкіл" означає спіроалкіл, що містить один або два CH<sub>2</sub> фрагменти, заміщені незалежно вибраним O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені N.

Використаний у даному описі термін "спірогетероалкеніл" означає спіроалкеніл, що містить один або два CH<sub>2</sub> фрагменти, заміщені незалежно вибраним O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені N, і також означає спіроалкеніл, що містить один або два CH<sub>2</sub> фрагменти, не заміщені або заміщені незалежно вибраним O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, заміщені N.



Використаний у даному описі термін "спіроцикло" означає два замісники при тому самому атомі вуглецю, що разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють циклоалкановий, гетероциклоалкановий, циклоалкеновий або гетероциклоалкеновий цикл.

Використаний у даному описі термін "C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-спіроалкіл" означає C<sub>2</sub>-спіроалкіл, C<sub>3</sub>-спіроалкіл, C<sub>4</sub>-спіроалкіл і C<sub>5</sub>-спіроалкіл.

Використаний у даному описі термін "C<sub>2</sub>-спіроалкіл" означає ет-1,2-ілен, обидва кінці якого заміщують атоми водню того самого CH<sub>2</sub> фрагменти.

Використаний у даному описі термін "C<sub>3</sub>-спіроалкіл" означає проп-1,3-ілен, обидва кінці якого заміщують атоми водню того самого CH<sub>2</sub> фрагменти.

Використаний у даному описі термін "C<sub>4</sub>-спіроалкіл" означає бут-1,4-ілен, обидва кінці якого заміщують атоми водню того самого CH<sub>2</sub> фрагменти.

Використаний у даному описі термін "C<sub>5</sub>-спіроалкіл" означає пент-1,5-ілен, обидва кінці якого заміщують атоми водню того самого CH<sub>2</sub> фрагменти.

Використаний у даному описі термін "C<sub>6</sub>-спіроалкіл" означає гекс-1,6-ілен, обидва кінці якого заміщують атоми водню того самого CH<sub>2</sub> фрагменти.

Використаний у даному описі термін "NH захищаюча група" означає трихлоретоксикарбоніл, триброметоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, пара-нітробензилкарбоніл, орто-бромбензилоксикарбоніл, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, фенолацетил, форміл, ацетил, бензоїл, трет-амілоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, параметоксибензилоксикарбоніл, 3,4-диметоксибензилоксикарбоніл, 4-(фенілазо)бензилоксикарбоніл, 2-фурфуроилкарбоніл, дифенілметоксикарбоніл, 1,1-диметилпропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, фталоїл, сукциніл, аланіл, лейцил, 1-адамантилоксикарбоніл, 8-хінолілоксикарбоніл, бензил, дифенілметил, трифенілметил, 2-нітрофенілтіо, метансульфоніл, пара-толуолсульфоніл, N, N-диметиламінометилен, бензиліден, 2-гідроксибензиліден, 2-гідрокси-5-хлорбензиліден, 2-гідрокси-1-нафтилметилен, 3-гідрокси-4-піридилметилен, циклогексиліден, 2-етоксикарбонілциклогексиліден, 2-етоксикарбонілциклопентиліден, 2-ацетилциклогексиліден, 3,3-диметил-5-оксициклогексиліден, дифенілфосфорил, дибензилфосфорил, 5-метил-2-оксо-2H-1,3-діоксол-4-ілметил, триметилсиліл, триетилсиліл і трифенілсиліл.

Використаний у даному описі термін "C(O)OH захищаюча група" означає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, 1,1-диметилпропіл, н-бутил, трет-бутил, фенол, нафтил, бензил, дифенілметил, трифенілметил, пара-нітробензил, пара-метоксибензил, біс(параметоксифеніл)метил, ацетилметил, бензоїлметил, 2-тетрагідропіраніл, 2-тетрагідрофураніл, 2,2,2-трихлоретил, 2-(триметилсиліл)етил, ацетоксиметил, пропіонілоксиметил, півалоїлоксиметил, фталімідометил, сукцинімідометил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, метоксиметил, метоксіетоксиметил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, бензилоксиметил, метилтіометил, 2-метилтіоетил, фенілтіометил, 1,1-диметил-2-пропеніл, 3-метил-3-бутеніл, аліл, триметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл, діетилізопропілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл, дифенілметилсиліл і трет-бутилметоксифенілсиліл.

Використаний у даному описі термін "OH або SH захищаюча група" означає бензилоксикарбоніл, 4-нітробензилоксикарбоніл, 4-бромбензилоксикарбоніл, 4-метоксибензилоксикарбоніл, 3,4-диметоксибензилоксикарбоніл, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, 1,1-диметилпропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, ізобутилоксикарбоніл, дифенілметоксикарбоніл, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, 2,2,2-триброметоксикарбоніл, 2-(триметилсиліл)етоксикарбоніл, 2-(фенілсульфоніл)етоксикарбоніл, 2-(трифенілфосфоніо)етоксикарбоніл, 2-фурфуроилкарбоніл, 1-адамантилоксикарбоніл, вінілоксикарбоніл, алілоксикарбоніл, S-бензилтіокарбоніл, 4-етокси-1-нафтил оксикарбоніл, 8-хінолілоксикарбоніл, ацетил, форміл, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, метоксіяцетил, феноксіяцетил, півалоїл, бензоїл, метил, трет-бутил, 2,2,2-трихлоретил, 2-триметилсилілетил, 1,1-диметил-2-пропеніл, 3-метил-3-бутеніл, аліл, бензил(фенілметил), пара-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, дифенілметил, трифенілметил, тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, метоксиметил, метилтіометил, бензилоксиметил, 2-метоксіетоксиметил, 2,2,2-трихлоретоксиметил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, 1-етоксіетил, метансульфоніл, пара-толуолсульфоніл, триметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл, діетилізопропілсиліл, трет-бутилдифенілсиліл, дифенілметилсиліл і трет-бутилметоксифенілсиліл.

Сполуки

У даних сполук можуть існувати геометричні ізомери. Сполуки даного винаходу можуть містити вуглець-вуглецеві подвійні зв'язки або вуглець-азотні подвійні зв'язки E- або Z-

конфігурації, де термін "Е" являють собою замісники більш високого порядку з протилежних сторін подвійного зв'язку вуглець-вуглець або вуглець-азот, а термін "Z" являє собою замісники більш високого порядку з однієї сторони подвійного зв'язку вуглець-вуглець, як визначено правилами старшинства Канна-Інгольда-Прелога. Сполуки даного винаходу можуть існувати також у вигляді суміші "Е"- і "Z"-ізомерів. Замісники навколо циклоалкілу або гетероциклоалкілу означають як такі, що мають цис- або транс-конфігурацію. Крім того, у винаході розглядаються різні ізомери і їхні суміші, що утворюються в результаті розташування замісників у циклічній системі адамантану. Два замісники в одному циклі в циклічній системі адамантану визначають як такі, що мають відносну конфігурацію Е або Z. Наприклад, див. С. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble J. Org. Chem. 1998, 63, 2758-2760 and E. L. Eliel, and S.H. Wilen. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc.

Сполуки даного винаходу містять асиметрично заміщені атоми вуглецю в R-або S-конфігурації, у яких терміни "R" і "S" визначені правилами ІЮПАК 1974 року для секції Е, фундаментальна стереохімія, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Сполуки, що мають асиметрично заміщені атоми вуглецю з однаковою кількістю R- і S-конфігурацій, є рацемічними по даних атомах вуглецю. Атомам з надлишком однієї конфігурації щодо іншої приписують конфігурацію, яка присутня у більшій кількості, переважно, при надлишку близько 85-90 %, більш переважно, при надлишку близько 95-99 %, і ще більш переважно, при надлишку, більшому приблизно 99 %. Відповідно, даний винахід включає рацемічні суміші, відносні й абсолютні стереоізомери, і суміші відносних і абсолютних стереоізомерів.

Сполуки даного винаходу, що містять NH, C(O)OH, OH або SH групи, можуть містити зв'язані з ними групи, що утворюють проліки. Групи, що утворюють проліки, видаляються шляхом метаболічних процесів, і вивільняють сполуки, що містять вільний гідроксил, аміно або карбонову кислоту *in vivo*. Проліки застосовні для регулювання таких фармакокінетичних властивостей сполук, як розчинність і/або гідрофобність, абсорбцію в шлунково-кишковому тракті, біодоступність, проникнення в тканини і швидкість кліренсу.

Сполуки, збагачені ізотопом або мічені ізотопом

Сполуки винаходу можуть існувати у формі, міченої або збагаченої ізотопом, що містить один або більше атомів з атомною масою або масовим числом, що відрізняється від атомної маси або масового числа, найбільш багато представленого в природі. Ізотопи можуть бути радіоактивними або не радіоактивними ізотопами. Ізотопи таких атомів, як водень, вуглець, фосфор, сірка, фтор, хлор і йод включають, але без обмеження,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  і  $^{125}\text{I}$ . Сполуки, що містять інші ізотопи цих і/або інших атомів, входять у рамки даного винаходу.

В іншому варіанті здійснення мічені ізотопом сполуки містять ізотопи дейтерію ( $^2\text{H}$ ), тритію ( $^3\text{H}$ ) або  $^{14}\text{C}$ . Мічені ізотопом сполуки даної сполуки можна одержати загальними способами, які добре відомі фахівцям у даній галузі. Такі мічені ізотопом сполуки можна одержати, здійснюючи методики, описані в розкритих у даному описі прикладах і схемах, замінюючи легко доступний мічений ізотопом реагент не міченим реагентом. У деяких випадках сполуки можна обробити міченими ізотопом реагентами для обміну нормального атома на його ізотоп, наприклад, замінити водень дейтерієм можна при дії дейтерійвмісної кислоти, такої як  $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$ . На додаток до сказаного, споріднені методики і проміжні сполуки описані, наприклад, у 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); у публікаціях PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; патентах США № 7538189, 7534814, 7531685, 7528131, 7521421, 7514068, 7511013 і публікації патентної заявки США № 20090137457, 20090131485, 20090131363, 20090118238, 20090111840, 20090105338, 20090105307, 20090105147, 20090093422, 20090088416 і 20090082471, при цьому дані способи включені тут посиланням.

Сполуки даного винаходу, мічені ізотопом, можна використовувати як стандарти для визначення ефективності інгібіторів Bcl-2 в аналізах на зв'язування.

Ізотоповмісні сполуки використовували у фармацевтичному дослідженні для вивчення метаболічної долі сполук *in vivo* за допомогою оцінки механізму дії і шляхи метаболізму не міченої ізотопом вихідної сполуки (Blake et al. J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391 (1975)). Такі метаболічні дослідження важливі при розробці безпечних ефективних терапевтичних лікарських препаратів або тому, що пацієнту вводять *in vivo* активну сполуку, або тому, що метаболіти, які утворюються з вихідної сполуки, виявляються токсичними або канцерогенними (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).

Крім того, лікарські препарати, що містять нерадіоактивний ізотоп, такі як дейтеровані лікарські препарати, які називаються "важкими лікарськими препаратами", можна використовувати для лікування захворювання і станів, що належать до активності Bcl-2. Збільшення кількості ізотопу, який присутній у сполуці понад його природного відносного вмісту, називається збагаченням. Приклади кількості збагачення включають від 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96 до близько 100 % мл. Заміна приблизно до 15 % нормального атома важким ізотопом була ефективною і підтримувалася протягом від днів до тижнів у ссавців, включаючи гризунів і собак, при мінімальних несприятливих ефектах, що спостерігаються (Czajka D. M. and Finkel A. J., Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960 84: 770; Thomson J. F., Ann. New York Acad. Sci. 1960 84: 736; Czajka D. M. et al., Am. J. Physiol. 1961 201: 357). Було знайдено, що значний ступінь заміщення до 15-23 % у рідинах людського тіла дейтерієм не викликає токсичності (Blagojevic N et al. in "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp. 125-134; Diabetes Metab. 23: 251 (1997)).

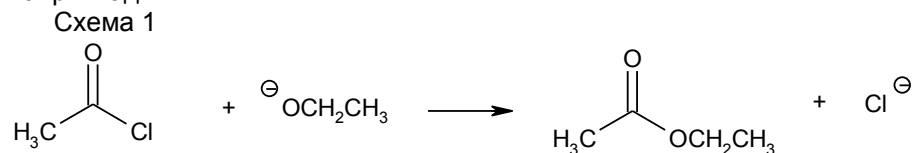
Стабільно мічені ізотопом лікарського препарату може змінити його фізико-хімічні властивості, такі як рKa і ліпідну розчинність. Дані ефекти і зміни можуть впливати на фармакодинамічний відповідь молекули лікарського засобу, якщо її ізотопне заміщення впливає на область, втягнену в ліганд-рецепторну взаємодію. Незважаючи на те, що деякі фізичні властивості молекули, міченої стабільним ізотопом, відрізняються від властивостей не міченої молекули, хімічні і біологічні властивості є однаковими, за одним важливим виключенням: через збільшену масу важкого ізотопу, будь-який зв'язок, що включає важкий ізотоп і інший атом, буде міцніший, ніж аналогічний зв'язок між легким ізотопом і цим атомом. Відповідно, включення ізотопу в сайт метаболізму або ферментного перетворення сповільнить вказані реакції, потенційно змінюючи фармакокінетичний профіль або ефективність щодо неізотопної сполуки.

Аміди, складні ефіри і проліки

Проліки являють собою похідні активного лікарського засобу, створені для покращення деякої ідентифікованої, небажаної фізичної або біологічної властивості. Фізичні властивості звичайно зв'язані з розчинністю (занадто велика або недостатня ліпідна або водорозчинність) або стабільністю, хоча проблематичні біологічні властивості включають занадто швидкий метаболізм або погану біодоступність, що само по собі може належати до фізико-хімічної властивості.

Проліки звичайно одержують шляхом а) утворення складного ефіру, напівефірів, карбонатних складних ефірів, нітратних складних ефірів, амідів, гідроксамових кислот, карбаматів, імінів, основ Маніха й енамінів активного лікарського засобу, б) функціоналізації лікарського засобу азо, глікозидною, пептидною і ефірною функціональною групою, с) використання полімерів, солей, комплексів, фосфорамідів, ацеталей, напівацеталей і кетальних форм лікарського засобу. Наприклад, див. Andrejus Korokovas's, "Essentials of Medicinal Chemistry", John Wiley-Interscience Publications, John Wiley and Sons, New York (1988), pp. 97-118, що включена в даний опис посиланням у всій повноті.

Складні ефіри можна одержати із субстратів формули (I), які містять або гідроксильну групу, або карбоксигрупу, за допомогою загальних методів, відомих фахівцям у даній галузі. Типовими реакціями даних сполук є реакції заміщення, що заміщують один з гетероатомів на інший атом, наприклад:

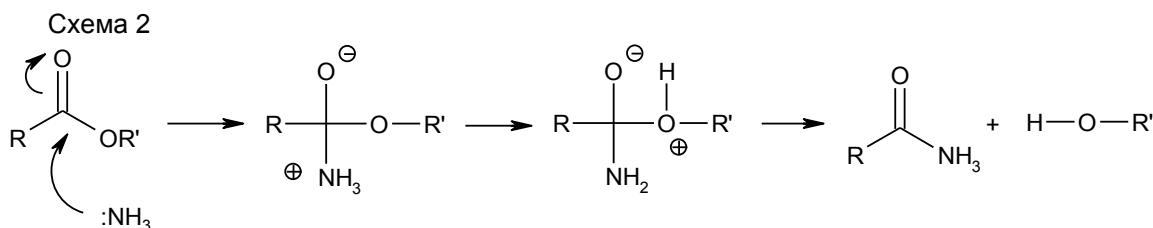


Ацилхлорид

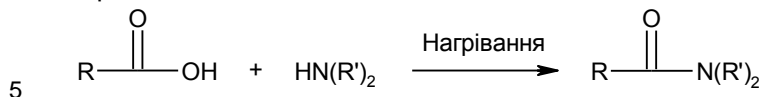
Алкоголят

Складний ефір

Аміди можна одержати із субстратів формули (I), що містять або аміногрупу, або карбоксигрупу схожим чином. Складні ефіри також взаємодіють з амінами або аміаком, утворюючи аміди.



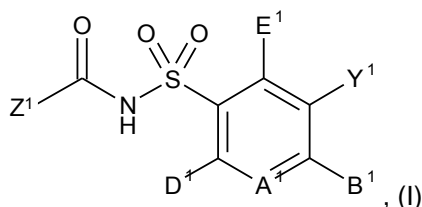
Інший спосіб одержання амідів зі сполук формули (I) полягає в спільному нагріванні карбонових кислот і амінів.



На приведених вище схемах 2 і 3 R і R' незалежно являють собою субстрати формули (I), алкіл або водень.

Прийнятні групи для A<sup>1</sup>, B<sup>1</sup>, D<sup>1</sup>, E<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup> і Z<sup>1</sup> у сполуках формули (I) вибирають незалежно. Описані варіанти здійснення даного винаходу можна об'єднати. Подібна комбінація розглядається і входить у рамки даного винаходу. Наприклад, передбачається, що варіанти здійснення для будь-якого з A<sup>1</sup>, B<sup>1</sup>, D<sup>1</sup>, E<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup> і Z<sup>1</sup> можна об'єднати з варіантами здійснення, визначеними для будь-якого іншого з A<sup>1</sup>, B<sup>1</sup>, D<sup>1</sup>, E<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup> і Z<sup>1</sup>.

Отже, один з варіантів здійснення даного винаходу належить до сполуки або її терапевтично прийнятних солей, проліків солей або проліків, які застосовні як селективні інгібітори одного або більше членів сімейства антиапоптотичних білків, при цьому дані сполуки мають формулу (I)



де A<sup>1</sup> є N або C(A<sup>2</sup>);

один або два, або кожний з A<sup>2</sup>, B<sup>1</sup>, D<sup>1</sup> і E<sup>1</sup> незалежно вибрані з R<sup>1</sup>, OR<sup>1</sup>, SR<sup>1</sup>, S(O)R<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, C(O)R<sup>1</sup>, C(O)OR<sup>1</sup>, °C(O)R<sup>1</sup>, NHR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>1</sup>, C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>1</sup>, NHC(O)OR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)NHR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, NHSO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup> або N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)R<sup>1</sup>, а решта незалежно вибрані з H, F, Cl, Br, I, CN, CF<sub>3</sub>, C(O)OH, C(O)NH<sub>2</sub> або C(O)OR<sup>1A</sup>; і

Y<sup>1</sup> являє собою H, CN, NO<sub>2</sub>, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R<sup>17</sup>, OR<sup>17</sup>, C(O)R<sup>17</sup>, C(O)OR<sup>17</sup>, SR<sup>17</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>17</sup>, N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>17</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>17</sup>, C(O)N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, NHS(O)R<sup>17</sup> або NHSO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>;

або

B<sup>1</sup> і Y<sup>1</sup> разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворюють імідазол або триазол; і

один або два, або кожний з A<sup>2</sup>, D<sup>1</sup> і E<sup>1</sup> незалежно вибрані з R<sup>1</sup>, OR<sup>1</sup>, SR<sup>1</sup>, S(O)R<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, C(O)R<sup>1</sup>, C(O)OR<sup>1</sup>, °C(O)R<sup>1</sup>, NHR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>1</sup>, C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>1</sup>, NHC(O)OR<sup>1</sup>, NHC(O)NHR<sup>1</sup>, N(CH<sub>3</sub>)C(O)N(CH<sub>3</sub>)R<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, NHSO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup> або N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)R<sup>1</sup>, а решта незалежно вибрані з H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, C(O)OH, C(O)NH<sub>2</sub> або C(O)OR<sup>1A</sup>;

R<sup>1</sup> являє собою R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> або R<sup>5</sup>;

R<sup>1A</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл;

35 R<sup>2</sup> являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або R<sup>2A</sup>; R<sup>2A</sup> являє собою циклоалкан або гетероциклоалкан;

R<sup>3</sup> являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з бензолом, гетероареном або R<sup>3A</sup>; R<sup>3A</sup> являє собою циклоалкан або гетероциклоалкан;

40 R<sup>4</sup> являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або R<sup>4A</sup>; R<sup>4A</sup> являє собою циклоалкен, циклоалкен, гетероциклоалкен або гетероциклоалкен;

45 R<sup>5</sup> являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з R<sup>6</sup>, NC(R<sup>6A</sup>)(R<sup>6B</sup>), R<sup>7</sup>, OR<sup>7</sup>, SR<sup>7</sup>, S(O)R<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, NHR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>7</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>7</sup>, NHC(O)R<sup>7</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, NHC(O)OR<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>7</sup>, NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>, NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NHR<sup>1</sup>, OH, (O), C(O)OH, (O), N<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br або I;

$R^6$  являє собою  $C_2$ - $C_5$ -спіроалкіл, кожний з яких не заміщений або заміщений OH, (O),  $N_3$ , CF,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , F, Cl, Br, I,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$  або  $N(CH_3)_2$ ;

$R^{6A}$  і  $R^{6B}$  являють собою незалежно вибраний або алкіл разом з N, з яким вони зв'язані, утворюють  $R^{6C}$ ;

5  $R^{6C}$  являє собою азиридин-1-іл, азетидин-1-іл, піролідін-1-іл або піперидин-1-іл, кожний з яких містить один  $CH_2$  фрагмент, не заміщений або заміщений на O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH;

$R^7$  являє собою  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  або  $R^{11}$ ;

10  $R^8$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{8A}$ ;

$R^{8A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^9$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{9A}$ ;  $R^{9A}$  являє собою циклоалкен, циклоалкен, гетероциклоалкен або гетероциклоалкен;

15  $R^{10}$  являє собою  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{10A}$ ;  $R^{10A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

20  $R^{11}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{12}$ ,  $OR^{12}$ ,  $NHR^{12}$ ,  $N(R^{12})_2$ , C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>12</sup>, C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH,  $N_3$ , CN,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , F, Cl, Br або I;

$R^{12}$  являє собою  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  або  $R^{16}$ ;

25  $R^{13}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{13A}$ ;  $R^{13A}$  являє собою циклоалкен, циклоалкен, гетероциклоалкен або гетероциклоалкен;

$R^{14}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{14A}$ ;  $R^{14A}$  являє собою циклоалкен, циклоалкен, гетероциклоалкен або гетероциклоалкен;

30  $R^{15}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен, кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{15A}$ ;  $R^{15A}$  являє собою циклоалкен, циклоалкен, гетероциклоалкен або гетероциклоалкен;

$R^{16}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл;

$R^{17}$  являє собою  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  або  $R^{21}$ ;

35  $R^{18}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{18A}$ ;  $R^{18A}$  являє собою циклоалкен, циклоалкен, гетероциклоалкен або гетероциклоалкен;

$R^{19}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{19A}$ ;  $R^{19A}$  являє собою циклоалкен, циклоалкен, гетероциклоалкен або гетероциклоалкен;

40  $R^{20}$  являє собою  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{20A}$ ;  $R^{20A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

45  $R^{21}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{22}$ ,  $OR^{22}$ ,  $NHR^{22}$ ,  $N(R^{22})_2$ , C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>22</sup>, C(O)N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH,  $N_3$ , CN,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , F, Cl, Br або I;

$R^{22}$  являє собою  $R^{23}$ ,  $R^{24}$  або  $R^{25}$ ;

$R^{23}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{23A}$ ;  $R^{23A}$  являє собою циклоалкен, циклоалкен, гетероциклоалкен або гетероциклоалкен;

50  $R^{24}$  являє собою гетероарен, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{24A}$ ;  $R^{24A}$  являє собою циклоалкен, циклоалкен, гетероциклоалкен або гетероциклоалкен;

55  $R^{25}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{25A}$ ;  $R^{25A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

60  $Z^1$  являє собою  $R^{26}$  або  $R^{27}$ , кожний з яких заміщений  $R^{28}$ ,  $R^{29}$  або  $R^{30}$ , кожний з яких заміщений F, Cl, Br, I,  $CH_2R^{37}$ ,  $CH(R^{31})(R^{37})$ ,  $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$ ,  $C(O)R^{37}$ ,  $OR^{37}$ ,  $SR^{37}$ ,  $S(O)R^{37}$ ,  $SO_2R^{37}$ ,  $NHR^{37}$  або  $N(R^{32})R^{37}$ ;

- $R^{26}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном або гетероареном;
- $R^{27}$  являє собою гетероарен, який не конденсований або конденсований з ареном або гетероареном;
- 5  $R^{28}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{28A}$ ;  $R^{28A}$  являє собою циклоалкен, циклоалкен, гетероциклоалкен або гетероциклоалкен;
- $R^{29}$  являє собою гетероарил або  $R^{29A}$ ;  $R^{29A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- 10  $R^{30}$  являє собою циклоалкіл або циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{30A}$ ;  $R^{30A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- 15  $R^{31}$  і  $R^{31A}$  незалежно являє собою F, Cl, Br або алкіл або узяті разом і утворюють C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-спіроалкіл;
- $R^{32}$  являє собою  $R^{33}$ , C(O) $R^{33}$  або C(O)OR<sup>33</sup>;
- $R^{33}$  являє собою  $R^{34}$  або  $R^{35}$ ;
- $R^{34}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з арилом, гетероарилом або  $R^{34A}$ ;  $R^{34A}$  являє собою циклоалкен, циклоалкен, гетероциклоалкен або гетероциклоалкен;
- 20  $R^{35}$  являє собою алкіл, який не заміщений або заміщений  $R^{36}$ ;
- $R^{36}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{36A}$ ;  $R^{36A}$  являє собою циклоалкен, циклоалкен, гетероциклоалкен або гетероциклоалкен;
- $R^{37}$  являє собою  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  або  $R^{40}$ , кожний з яких заміщений F, Cl, Br, I, R, OR<sup>41</sup>, NHR<sup>41</sup>, N(R<sup>41</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)OR<sup>41</sup>, SR<sup>41</sup>, S(O)R<sup>41</sup> або SO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>;
- 25  $R^{38}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{38A}$ ;  $R^{38A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{39}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{39A}$ ;  $R^{39A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- 30  $R^{40}$  являє собою C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл або C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{40A}$ ;  $R^{40A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- 35  $R^{41}$  являє собою  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$  або  $R^{45}$ ;
- $R^{42}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{42A}$ ;  $R^{42A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{43}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{43A}$ ;  $R^{43A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- 40  $R^{44}$  являє собою C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-циклоалкіл або C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{44A}$ ;  $R^{44A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- 45  $R^{45}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним або двома незалежно вибраними замісниками  $R^{46}$ , OR<sup>46</sup>, NHR<sup>46</sup>, N(R<sup>46</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>46</sup>, C(O)N(R<sup>46</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, N<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br або I;
- $R^{46}$  являє собою  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  або  $R^{49}$ ;
- 50  $R^{47}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{47A}$ ;  $R^{47A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{48}$  являє собою гетероарил або  $R^{48A}$ ;  $R^{48A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{49}$  являє собою C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл або C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{49A}$ ;  $R^{49A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- 55 де фрагменти, представлені  $R^{26}$  і  $R^{27}$ , додатково заміщені одним або двома, або трьома незалежно вибраними з  $R^{50A}$ , OR<sup>50A</sup>, SR<sup>50A</sup>, S(O)R<sup>50A</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>50A</sup> або NHR<sup>50A</sup>;
- 60

- $R^{50A}$  являє собою  $R^{51A}$ ,  $R^{52A}$ ,  $R^{53A}$  або  $R^{54A}$ ;  
 $R^{51A}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з бензолом, гетероареном або  $R^{51AA}$ ,  
 де  $R^{51AA}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;  
 5  $R^{52A}$  являє собою гетероарил;  
 $R^{53A}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{53AA}$ ,  
 10 де  $R^{53AA}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;  
 де  $R^{54A}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{55AA}$ , OR<sup>55AA</sup>, SR<sup>55AA</sup>, S(O)R<sup>55AA</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>55AA</sup>, NHR<sup>55AA</sup>, N(R<sup>55AA</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>55AA</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>55AA</sup>, NHC(O)R<sup>55AA</sup>, NHC(O)OR<sup>55AA</sup>, NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>55AA</sup>, NHC(O)OR<sup>55AA</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>55AA</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>55AA</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>55AA</sup>,  
 15 OH, (O), C(O)OH, (O), N<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br або I;  
 $R^{55AA}$  являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, феніл або гетероарил або  $R^{56A}$ ,  
 $R^{56A}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N;  
 20 де фрагменти, представлені  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{48}$ , і  $R^{49}$ , незалежно не заміщені, додатково не заміщені, заміщені або додатково заміщені одним, або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{50}$ , OR<sup>50</sup>, SR<sup>50</sup>, S(O)R<sup>50</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, C(O)R<sup>50</sup>, C(O)OR<sup>50</sup>, °C(O)R<sup>50</sup>, °C(O)OR<sup>50</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>50</sup>, N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>50</sup>,  
 25 C(O)N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>50</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, C(O)NR<sup>50</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>50</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH<sub>2</sub>, C(N)NHR<sup>50</sup>, C(N)N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br або I;  
 $R^{50}$  являє собою  $R^{51}$ ,  $R^{52}$ ,  $R^{53}$  або  $R^{54}$ ;  
 $R^{51}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном  
 30 або  $R^{51B}$ ;  $R^{51B}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;  
 $R^{52}$  являє собою гетероарил;  
 $R^{53}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{53B}$ ,  
 35 де  $R^{53B}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;  
 $R^{54}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{55}$ , OR<sup>55</sup>, SR<sup>55</sup>, S(O)R<sup>55</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>55</sup>, NHR<sup>55</sup>, N(R<sup>55</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>55</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>55</sup>, NHC(O)R<sup>55</sup>, NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>55</sup>, NHC(O)OR<sup>55</sup>,  
 40 SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>55</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>55</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>55</sup>, OH, (O), C(O)OH, (O), N<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br або I;  
 $R^{55}$  являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, гетероарил або  $R^{56}$ , і  
 де алкіл, алкеніл, алкініл не заміщені або заміщені OCH<sub>3</sub>; і  
 $R^{56}$  являє собою  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або  
 45 два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N.  
 Інший варіант здійснення даного винаходу належить до сполук формули (I), де  
 $A^1 \in N$  або  $C(A^2)$ ;  
 один, або два, або три, або кожний з  $A^2$ ,  $B^1$ ,  $D^1$  і  $E^1$  незалежно вибрані з  $R^1$ , OR<sup>1</sup>, SR<sup>1</sup>, S(O)R<sup>1</sup>,  
 50 SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, C(O)R<sup>1</sup>, C(O)OR<sup>1</sup>, °C(O)R<sup>1</sup>, NHR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>1</sup>, C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>1</sup>, NHC(O)OR<sup>1</sup>,  
 NR<sup>1</sup>C(O)NHR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup> або  
 N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)R<sup>1</sup>, а решта незалежно вибрані з H, F, Cl, Br, I, CN, CF<sub>3</sub>, C(O)OH, C(O)NH<sub>2</sub> або  
 C(O)OR<sup>1A</sup>; і  
 55  $Y^1$  являє собою H, CN, NO<sub>2</sub>, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R<sup>17</sup>, OR<sup>17</sup>,  
 C(O)R<sup>17</sup>, C(O)OR<sup>17</sup>, SR<sup>17</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>17</sup>, N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>17</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>17</sup>, C(O)N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>,  
 NHS(O)R<sup>17</sup> або NHSO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>;  
 або  
 $B^1$  і  $Y^1$  разом з атомами, з якими вони пов'язані, утворюють імідазол або триазол; і  
 один, або два, або кожний з  $A^2$ ,  $D^1$  і  $E^1$  незалежно вибрані з  $R^1$ , OR<sup>1</sup>, SR<sup>1</sup>, S(O)R<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>,  
 60 C(O)R<sup>1</sup>, C(O)OR<sup>1</sup>, °C(O)R<sup>1</sup>, NHR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>1</sup>, C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>1</sup>, NHC(O)OR<sup>1</sup>,

$\text{NHC(O)NHR}^1$ ,  $\text{N(CH}_3\text{)C(O)N(CH}_3\text{)R}^1$ ,  $\text{SO}_2\text{NHR}^1$ ,  $\text{SO}_2\text{N(R}^1\text{)}_2$ ,  $\text{NHSO}_2\text{R}^1$ ,  $\text{NHSO}_2\text{NHR}^1$  або  $\text{N(CH}_3\text{)SO}_2\text{N(CH}_3\text{)R}^1$ , а решта незалежно вибрані з H, F, Cl, Br, I,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C(O)OH}$ ,  $\text{C(O)NH}_2$  або  $\text{C(O)OR}^{1A}$ ;

$\text{R}^1$  являє собою  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  або  $\text{R}^5$ ;

5  $\text{R}^{1A}$  являє собою  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -алкеніл або  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -алкініл;

$\text{R}^2$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $\text{R}^{2A}$ ;  $\text{R}^{2A}$  являє собою циклоалкан або гетероциклоалкан;

$\text{R}^3$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з бензолом, гетероареном або  $\text{R}^{3A}$ ;  $\text{R}^{3A}$  являє собою циклоалкан або гетероциклоалкан;

10  $\text{R}^4$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $\text{R}^{4A}$ ;  $\text{R}^{4A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$\text{R}^5$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^6$ ,  $\text{NC(R}^{6A}\text{)(R}^{6B}\text{)}$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{OR}^7$ ,  $\text{SR}^7$ ,  $\text{S(O)R}^7$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{NHR}^7$ ,  $\text{N(R}^7\text{)}_2$ ,  $\text{C(O)R}^7$ ,  $\text{C(O)NH}_2$ ,  $\text{C(O)NHR}^7$ ,  $\text{NHC(O)R}^7$ ,  $\text{NHSO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{NHC(O)OR}^7$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NHR}^7$ ,  $\text{SO}_2\text{N(R}^7\text{)}_2$ ,  $\text{NHC(O)NH}_2$ ,  $\text{NHC(O)NHR}^7$ ,  $\text{NHC(O)CH(CH}_3\text{)NHC(O)CH(CH}_3\text{)NH}_2$ ,  $\text{NHC(O)CH(CH}_3\text{)NHC(O)CH(CH}_3\text{)NHR}^1$ , OH, (O),  $\text{C(O)OH}$ , (O),  $\text{N}_3$ , CN,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ , F, Cl, Br або I;

20  $\text{R}^6$  являє собою  $\text{C}_2$ - $\text{C}_5$ -спіроалкіл, кожний з яких не заміщений або заміщений OH, (O),  $\text{N}_3$ , CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ , F, Cl, Br, I,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH(CH}_3\text{)}$  або  $\text{N(CH}_3\text{)}_2$ ;

$\text{R}^{6A}$  і  $\text{R}^{6B}$  являють собою незалежно вибраний алкіл, або, разом з N, з яким вони пов'язані, утворюють  $\text{R}^{6C}$ ;

25  $\text{R}^{6C}$  являє собою азиридин-1-іл, азетидин-1-іл, піролідин-1-іл або піперидин-1-іл, кожний з яких містить один  $\text{CH}_2$  фрагмент, не заміщений або заміщений на O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O),  $\text{SO}_2$  або NH;

$\text{R}^7$  являє собою  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$  або  $\text{R}^{11}$ ;

$\text{R}^8$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $\text{R}^{8A}$ ;

$\text{R}^{8A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

30  $\text{R}^9$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $\text{R}^{9A}$ ;  $\text{R}^{9A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

35  $\text{R}^{10}$  являє собою  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ -циклоалкіл або  $\text{C}_4$ - $\text{C}_{10}$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $\text{CH}_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O),  $\text{SO}_2$  або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $\text{R}^{10A}$ ;  $\text{R}^{10A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

40  $\text{R}^{11}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{OR}^{12}$ ,  $\text{NHR}^{12}$ ,  $\text{N(R}^{12}\text{)}_2$ ,  $\text{C(O)NH}_2$ ,  $\text{C(O)NHR}^{12}$ ,  $\text{C(O)N(R}^{12}\text{)}_2$ , OH, (O),  $\text{C(O)OH}$ ,  $\text{N}_3$ , CN,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ , F, Cl, Br або I;

$\text{R}^{12}$  являє собою  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$  або  $\text{R}^{16}$ ;

$\text{R}^{13}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $\text{R}^{13A}$ ;  $\text{R}^{13A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

45  $\text{R}^{14}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $\text{R}^{14A}$ ;  $\text{R}^{14A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$\text{R}^{15}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен, кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $\text{R}^{15A}$ ;  $\text{R}^{15A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

50  $\text{R}^{16}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл;

$\text{R}^{17}$  являє собою  $\text{R}^{18}$ ,  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$  або  $\text{R}^{21}$ ;

$\text{R}^{18}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $\text{R}^{18A}$ ;  $\text{R}^{18A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

55  $\text{R}^{19}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $\text{R}^{19A}$ ;  $\text{R}^{19A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$\text{R}^{20}$  являє собою  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ -циклоалкіл або  $\text{C}_4$ - $\text{C}_{10}$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $\text{CH}_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O),  $\text{SO}_2$  або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з



яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{20A}$ ;  $R^{20A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{21}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{22}$ ,  $OR^{22}$ ,  $NHR^{22}$ ,  $N(R^{22})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{22}$ ,  $C(O)N(R^{22})_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

5  $R^{22}$  являє собою  $R^{23}$ ,  $R^{24}$  або  $R^{25}$ ;

$R^{23}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{23A}$ ;  $R^{23A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

10  $R^{24}$  являє собою гетероарен, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{24A}$ ;  $R^{24A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{25}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний  $O$ ,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або  $NH$ , і один або два  $CH$  фрагменти, не заміщені або заміщені на  $N$ , і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{25A}$ ;  $R^{25A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$Z^1$  являє собою  $R^{26}$  або  $R^{27}$ , кожний з яких заміщений  $R^{28}$ ,  $R^{29}$  або  $R^{30}$ , кожний з яких заміщений  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $CH_2R^{37}$ ,  $CH(R^{31})(R^{37})$ ,  $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$ ,  $C(O)R^{37}$ ,  $OR^{37}$ ,  $SR^{37}$ ,  $S(O)R^{37}$ ,  $SO_2R^{37}$ ,  $NHR^{37}$  або  $N(R^{32})R^{37}$ ;

20  $R^{26}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном або гетероареном;

$R^{27}$  являє собою гетероарен, який не конденсований або конденсований з ареном або гетероареном;

25  $R^{28}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{28A}$ ;  $R^{28A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{29}$  являє собою гетероарил або  $R^{29A}$ ;  $R^{29A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

30  $R^{30}$  являє собою циклоалкіл або циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний  $O$ ,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або  $NH$ , і один або два  $CH$  фрагменти, не заміщені або заміщені на  $N$ , і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{30A}$ ;  $R^{30A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{31}$  і  $R^{31A}$  незалежно являє собою  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або алкіл або взяті разом і утворюють  $C_2$ - $C_5$ -спіроалкіл;

35  $R^{32}$  являє собою  $R^{33}$ ,  $C(O)R^{33}$  або  $C(O)OR^{33}$ ;

$R^{33}$  являє собою  $R^{34}$  або  $R^{35}$ ;

$R^{34}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з арилом, гетероарилом або  $R^{34A}$ ;  $R^{34A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{35}$  являє собою алкіл, який не заміщений або заміщений  $R^{36}$ ;

40  $R^{36}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{36A}$ ;  $R^{36A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{37}$  являє собою  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  або  $R^{40}$ , кожний з яких заміщений  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $R^{41}$ ,  $OR^{41}$ ,  $NHR^{41}$ ,  $N(R^{41})_2$ ,  $NHC(O)OR^{41}$ ,  $SR^{41}$ ,  $S(O)R^{41}$  або  $SO_2R^{41}$ ;

45  $R^{38}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{38A}$ ;  $R^{38A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{39}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{39A}$ ;  $R^{39A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

50  $R^{40}$  являє собою  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_8$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний  $O$ ,  $C(O)$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$  або  $NH$ , і один або два  $CH$  фрагменти, не заміщені або заміщені на  $N$ , і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{40A}$ ;  $R^{40A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{41}$  являє собою  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$  або  $R^{45}$ ;

55  $R^{42}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{42A}$ ;  $R^{42A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^{43}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{43A}$ ;  $R^{43A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

- $R^{44}$  являє собою  $C_3$ - $C_9$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_7$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{44A}$ ;  $R^{44A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{45}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним або двома незалежно вибраним  $R^{46}$ , OR<sup>46</sup>, NHR<sup>46</sup>, N(R<sup>46</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>46</sup>, C(O)N(R<sup>46</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, N<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br або I;
- $R^{46}$  являє собою  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  або  $R^{49}$ ;
- $R^{47}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{47A}$ ;  $R^{47A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{48}$  являє собою гетероарил або  $R^{48A}$ ;  $R^{48A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{49}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{49A}$ ;  $R^{49A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- де фрагменти, представлені  $R^{26}$  і  $R^{27}$ , додатково заміщені OR<sup>50A</sup>;
- $R^{50A}$  являє собою  $R^{51A}$ ;
- $R^{51A}$  являє собою феніл, який конденсований з гетероареном;
- де фрагменти, представлені  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  і  $R^{49}$ , незалежно не заміщені, додатково не заміщені, заміщені або додатково заміщені одним, або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{50}$ , OR<sup>50</sup>, SR<sup>50</sup>, S(O)R<sup>50</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, C(O)R<sup>50</sup>, C(O)R<sup>50</sup>, °C(O)R<sup>50</sup>, °C(O)OR<sup>50</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>50</sup>, N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>50</sup>, C(O)N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>50</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, C(O)NR<sup>50</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>50</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH<sub>2</sub>, C(N)NHR<sup>50</sup>, C(N)N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br або I;
- $R^{50}$  являє собою  $R^{51}$ ,  $R^{52}$ ,  $R^{53}$  або  $R^{54}$ ;
- $R^{51}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{51B}$ ;  $R^{51B}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{52}$  являє собою гетероарил;
- $R^{53}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{53B}$ ;
- де  $R^{53B}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- $R^{54}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{55}$ , OR<sup>55</sup>, SR<sup>55</sup>, S(O)R<sup>55</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>55</sup>, NHR<sup>55</sup>, N(R<sup>55</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>55</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>55</sup>, NHC(O)R<sup>55</sup>, NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>55</sup>, NHC(O)OR<sup>55</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>55</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>55</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>55</sup>, OH, (O), C(O)OH, (O), N<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br або I;
- $R^{55}$  являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, гетероарил або  $R^{56}$ ;
- де алкіл, алкеніл, алкініл не заміщені або заміщені OCH<sub>3</sub>; і
- $R^{56}$  являє собою  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N.
- У одному з варіантів здійснення формули (I)  $A^1$  є N або C(A<sup>2</sup>);
- один, або два, або три, або кожний з A<sup>2</sup>, B<sup>1</sup>, D<sup>1</sup> і E<sup>1</sup> незалежно вибрані з R<sup>1</sup>, OR<sup>1</sup>, SR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, NHR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>1</sup>, а решта незалежно вибрані з H, F, Cl, Br або I;
- $Y^1$  являє собою H, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, R<sup>17</sup>, NHC(O)R<sup>17</sup> або C(O)NH<sub>2</sub>;
- $R^1$  являє собою R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> або R<sup>5</sup>;
- $R^2$  являє собою феніл;
- $R^3$  являє собою гетероарил;
- $R^4$  являє собою циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких не конденсований або конденсований з  $R^{4A}$ ;  $R^{4A}$  являє собою циклоалкан;
- $R^5$  являє собою алкіл або алкініл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, OR<sup>7</sup>, SR<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, OH, CN, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br або I;

- $R^6$  являє собою  $C_2$ - $C_5$ -спіроалкіл;  
 $R^7$  являє собою  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  або  $R^{11}$ ;  
 $R^8$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з  $R^{8A}$ ;  
 $R^{8A}$  являє собою гетероциклоалкан;  
 5  $R^9$  являє собою гетероарил;  
 $R^{10}$  являє собою  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, S(O),  $SO_2$  або NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N;  
 $R^{11}$  являє собою алкіл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома незалежно вибраними  $OR^{12}$ , F, Cl, Br або I;  
 10  $R^{12}$  являє собою  $R^{16}$ ;  
 $R^{16}$  являє собою алкіл;  
 $R^{17}$  являє собою  $R^{19}$  або  $R^{21}$ ;  
 $R^{19}$  являє собою гетероарил, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{19A}$ ;  $R^{19A}$  являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;  
 15  $R^{21}$  являє собою алкініл;  
 $Z^1$  являє собою  $R^{26}$ , кожний з яких заміщений  $R^{30}$ , кожний з яких заміщений F, Cl, Br, I,  $CH_2R^{37}$  або  $CH(R^{31})(R^{37})$ ;  
 20  $R^{26}$  являє собою феніл;  
 $R^{30}$  являє собою циклоалкіл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на NH;  
 $R^{31}$  і  $R^{31A}$  незалежно являє собою алкіл;  
 $R^{37}$  являє собою  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  або  $R^{40}$ , кожний з яких заміщений F, Cl, Br, I,  $NHR^{41}$  або  $R^{41}$ ;  
 25  $R^{38}$  являє собою феніл;  
 $R^{39}$  являє собою гетероарил;  
 $R^{40}$  являє собою  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_8$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O),  $SO_2$  або NH;  
 30  $R^{41}$  являє собою  $R^{42}$ ,  $R^{43}$  або  $R^{44}$ ;  
 $R^{42}$  являє собою феніл;  
 $R^{43}$  являє собою гетероарил;  
 $R^{44}$  являє собою  $C_3$ - $C_9$ -циклоалкіл або  $C_4$ - $C_7$ -циклоалкеніл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені незалежно вибраним NH, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N, і кожний з яких не конденсований або конденсований з  $R^{44A}$ ;  $R^{44A}$  являє собою циклоалкан;  
 35 де група, представлена  $R^{26}$ , додатково заміщена одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{50A}$ ,  $OR^{50A}$ ,  $SR^{50A}$ ,  $S(O)R^{50A}$ ,  $SO_2R^{50A}$  або  $NHR^{50A}$ ;  
 $R^{50A}$  являє собою  $R^{51A}$ ,  $R^{52A}$  або  $R^{54A}$ ;  
 40  $R^{51A}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з бензолом, гетероареном або  $R^{51AA}$ ;  
 де  $R^{51AA}$  являє собою гетероциклоалкан;  
 $R^{52A}$  являє собою гетероарил;  
 $R^{54A}$  являє собою алкіл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома незалежно вибраними з  $R^{55AA}$  або  $OR^{55AA}$ ;  
 45  $R^{55AA}$  являє собою феніл;  
 де фрагменти, представлені  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  і  $R^{49}$  незалежно не заміщені, додатково не заміщені, заміщені або додатково заміщені одним, або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{50}$ ,  $OR^{50}$ ,  $SR^{50}$ ,  $S(O)R^{50}$ ,  $SO_2R^{50}$ ,  $C(O)R^{50}$ ,  $C(O)R^{50}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{50}$ ,  $SO_2NH_2$ , OH, (O), CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , F, Cl, Br або I;  
 50  $R^{50}$  являє собою  $R^{51}$ ,  $R^{52}$  або  $R^{54}$ ;  
 $R^{51}$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з ареном, гетероареном або  $R^{51B}$ ;  $R^{51B}$  являє собою гетероциклоалкан;  
 55  $R^{52}$  являє собою гетероарил;  
 $R^{53}$  являє собою  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені на незалежно вибраний O, і один або два CH фрагменти, не заміщені або заміщені на N;  
 $R^{54}$  являє собою алкіл, кожний з яких не заміщений або заміщений одним, або двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{55}$ ,  $OR^{55}$ ,  $N(R^{55})_2$ , OH, CN, F, Cl, Br або I; і

$R^{55}$  являє собою алкіл або феніл;

де алкіл не заміщений або заміщений  $OCH_3$ ; і

$R^{56}$  являє собою  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл, кожний з яких містить один або два  $CH_2$  фрагменти, не заміщені або заміщені незалежно вибраним  $NH$ , і один або два  $CH$  фрагменти, не заміщені або заміщені на  $N$ .

У одному з варіантів здійснення формули (I)  $A^1 \in N$ . В наступному варіанті здійснення формули (I)  $A^1 \in C(A^2)$ . У наступному варіанті здійснення формули (I)  $A^1 \in C(A^2)$ , а  $A^2 \in H$ .

У одному з варіантів здійснення формули (I)  $B^1 \in R^1, OR^1, SR^1, SO_2R^1, NHR^1, N(R^1)_2$  або  $C(O)NHR^1$ . У наступному варіанті здійснення формули (I)  $B^1 \in NHR^1$ . У наступному варіанті здійснення формули (I)  $B^1 \in NHR^1$ , а  $A^1 \in C(A^2)$ , а  $A^2 \in H$ . В наступному варіанті здійснення формули (I)  $B^1 \in OR^1$ . У наступному варіанті здійснення формули (I)  $B^1 \in OR^1$ , а  $A^1 \in C(A^2)$ , а  $A^2 \in H$ .

У одному з варіантів здійснення формули (I)  $D^1$  і  $E^1 \in H$ . В наступному варіанті здійснення формули (I)  $B^1 \in NHR^1$ , а  $A^1 \in C(A^2)$ ,  $A^2 \in H$ , а  $D^1$  і  $E^1 \in H$ . В наступному варіанті здійснення формули (I)  $B^1 \in OR^1$ , а  $A^1 \in C(A^2)$ ,  $A^2 \in H$ , а  $D^1$  і  $E^1 \in H$ .

У одному з варіантів здійснення формули (I)  $Y^1 \in H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, NHC(O)R^{17}$  або  $C(O)NH_2$ . У наступному варіанті здійснення формули (I)  $Y^1 \in NO_2$ . У наступному варіанті здійснення формули (I)  $Y^1 \in Cl$ . У наступному варіанті здійснення формули (I)  $B^1 \in NHR^1$ , а  $A^1 \in C(A^2)$ ,  $A^2 \in H$ ,  $D^1$  і  $E^1 \in H$ , а  $Y^1 \in NO_2$ . У наступному варіанті здійснення формули (I)  $B^1 \in OR^1$ , а  $A^1 \in C(A^2)$ ,  $A^2 \in H$ ,  $D^1$  і  $E^1 \in H$ , а  $Y^1 \in Cl$ .

У одному з варіантів здійснення формули (I)  $R^1$  являє собою  $R^2, R^3, R^4$  або  $R^5$ . У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^1 \in R^2$ , а  $R^2$  являє собою феніл.

У одному з варіантів здійснення формули (I)  $R^1 \in R^3$ , а  $R^3$  являє собою гетероарил. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^3$  являє собою триазоліл.

У одному з варіантів здійснення формули (I)  $R^1 \in R^4$ . У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^1 \in R^4$ , а  $R^4$  являє собою циклоалкіл. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^1 \in R^4$ , а  $R^4$  являє собою циклогексил. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^1 \in R^4$ , а  $R^4$  являє собою гетероциклоалкіл. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^1 \in R^4$ , а  $R^4$  являє собою 8-азабіцикло[3.2.1]октан, азетидиніл, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, морфолініл, тетрагідропіраніл або тетрагідротіофеніл. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^1 \in R^4$ , а  $R^4$  являє собою гетероциклоалкеніл. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^1 \in R^4$ , а  $R^4$  являє собою тетрагідропіридазиніл.

У одному з варіантів здійснення формули (I)  $R^1 \in R^5$ . У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^1 \in R^5$ , а  $R^5$  являє собою алкіл або алкініл. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^1 \in R^5$ , а  $R^5$  являє собою алкіл, який не заміщений. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^1 \in R^5$ , а  $R^5$  являє собою алкіл, який заміщений одним, або двома, або трьома незалежно вибраними з  $R^6, R^7, OR^7, SR^7, SO_2R^7, N(R^7)_2, OH, CN, CF_3, F, Cl, Br$  або  $I$  замісниками. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^1 \in R^5$ , а  $R^5$  являє собою алкіл, який заміщений  $R^7$ .

У одному з варіантів здійснення формули (I)  $R^7 \in R^8, R^9, R^{10}$  або  $R^{11}$ . У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^7 \in R^8$ , а  $R^8$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з  $R^{8A}$ , а  $R^{8A}$  являє собою гетероциклоалкан. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^7 \in R^8$ , а  $R^8$  являє собою феніл, який не конденсований. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^7 \in R^9$ , а  $R^9$  являє собою гетероарил. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^7 \in R^9$ , а  $R^9$  являє собою фураніл, імідазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, оксазоліл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридиніл, піримідиніл, піроліділ, тетразоліл, тіазоліл, тіофеніл, триазиніл або 1,2,3-триазоліл. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^7 \in R^9$ , а  $R^9$  являє собою піридиніл, тіазоліл, імідазоліл і 1,2,3-триазоліл. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою  $C_6$  або  $C_{10}$ -циклоалкіл. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою циклогексил або адамантил. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою морфолініл, піперазиніл, піперидиніл, тетрагідро-2H-піраніл, 1,2-дигідропіридиніл, піраніл, піридин-1(Н)-іл, піролідиніл, оксетаніл, тіоморфолініл, імідазолідиніл, тетрагідротіофеніл, діоксоланіл, тетрагідротіопіраніл, діоксаніл або тетрагідрофураніл. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою морфолініл, піперазиніл, піперидиніл, тетрагідро-2H-піраніл, 1,2-дигідропіридиніл, піролідиніл, оксетаніл, тіоморфолініл, імідазолідиніл, тетрагідротіофеніл, діоксоланіл, тетрагідротіопіраніл, діоксаніл або тетрагідрофураніл. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^7 \in R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який не заміщений або заміщений. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^7 \in R^{11}$ ,

а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який не заміщений. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^7$  є  $R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який заміщений. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^7$  є  $R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який заміщений одним, або двома, або трьома незалежно вибраними  $OR^{12}$ , F, Cl, Br або I замісниками. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^7$  є  $R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який заміщений  $OR^{12}$ ,  $R^{12}$  є  $R^{16}$ , а  $R^{16}$  являє собою алкіл.

У одному з варіантів здійснення формули (I)  $R^{17}$  є  $R^{19}$  або  $R^{21}$ . У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^{17}$  є  $R^{19}$ , а  $R^{19}$  являє собою гетероарил. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^{17}$  є  $R^{19}$ , а  $R^{19}$  являє собою тiazоліл. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^{17}$  є  $R^{21}$ , а  $R^{21}$  являє собою алкініл. У наступному варіанті здійснення формули (I)  $R^{17}$  є  $R^{21}$ , а  $R^{21}$  являє собою етиніл.

Інший варіант здійснення належить до сполук формули (I), які являють собою

4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-феноксibenзамід;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-фенокси-N-((4-тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;

2-(бензилокси)-4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(2-фенілетокси)бензамід;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(фенілтіо)бензамід;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(фенілтіо)-N-((4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((3-морфолін-4-ілпропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(фенілтіо)бензамід;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(фенілсульфоніл)бензамід;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(фенілсульфініл)бензамід;

2-бензил-4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;

2-бензил-4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;

2-бензил-4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((3-морфолін-4-ілпропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(2-фенілетил)бензамід;

2-(бензиламіно)-4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;

2-аніліно-4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;

2-аніліно-4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-метокси-N-((3-нітро-4-тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((3-морфолін-4-ілпропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-феноксibenзамід;

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((3-морфолін-4-ілпропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-феноксibenзамід;

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-5-ілокси)-N-((4-((3-морфолін-4-ілпропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-5-ілокси)-N-((4-((1-метилпіперидин-4-іл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((3-морфолін-4-ілпропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілокси)бензамід;

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((1-метилпіперидин-4-іл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілокси)бензамід;

[illegible]

[illegible]

[illegible]



- [illegible]

[illegible]

4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((2-(піридин-4-ілетил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-феноксibenзамід;

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((3-(диметиламіно)пропіл)аміно)-3-((трифторметил)сульфоніл)феніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-ціано-4-((3-(диметиламіно)пропіл)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((3-нітро-4-((1-тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-((4-((4-метилпіперазин-1-іл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-(1-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)етил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;

N-((4-(((4-амінотетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід;

транс-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(2-метоксіетил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[[3-нітро-4-[[3(3S)-тетрагідро-2H-піран-3-ілметил]аміно]феніл]сульфоніл]бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[[3-нітро-4-[[3(R)-тетрагідро-2H-піран-3-ілметил]аміно]феніл]сульфоніл]бензамід;

4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-((3-нітро-4-[тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл-2-(1H-індол-5-

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-3-фтор-2-(1H-

4-(4-[[2-(4-хлорофеніл)-4,4-диметилпiperидин-1-ен-1-іл]метил]piperазин-1-іл)-3-фтор-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[[1-метилpiperидин-4-іл]аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;

індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-іл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід:

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-іл)метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід;

N-[[4-[[[3S, 4R)-1-бензил-3-гідроксипіперидин-4-іл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;

N-[(4-[(4-Амінотетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл-4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-[[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід:

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({4-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід:

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-{{1-(2-гідроксіетил)піперидин-4-іл}аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід:

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-[4-[[1-(2-метоксифеніл)піперидин-4-іл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід:

4-4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]]метилпіперазин-1-іл)-N-[[4-4-[[1-(3-гідроксипропіл)піперидил]-4-іл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-індоп-4-ілоксі)бензамін:

4-(4-((4'-хлор-3-[3-(диметиламіно)пропіл]-1,1'-дифеніл-2-іл)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-([1-(3-гідроксипропіл)піперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамін:

4-(4-((4'-хлор-4-морфолін-4-іл-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід:

4-(4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл]-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-  
5 (діетиламіно)циклогексил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-{4-(диметиламіно)циклогексил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-{4-(діетиламіно)циклогексил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({4-([4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;

4-(4-((4'-хлор-3-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-((4-[1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;

4-{4-[1-{4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл}етил)піперазин-1-іл]-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-(диметиламіно)тетрагідро-2H-піран-4-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;

N-({4-[(2-аміноциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;

4-[4-({4'-хлор-4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл]-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[тетрагідро-2H-піран-4-ілметил]аміно}феніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([3-нітро-4-([1-(4,4,4-трифторбутил)піперидин-4-іл]аміно)феніл]сульфоніл)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([2-(4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-іл)етил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[[3-нітро-4-[[1-(1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл]аміно]феніл]сульфоніл]бензамід:

4-[4-({4'-хлор-4-(2-гідроксіетокси)-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл]-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-([1-(циклопропілметил)піперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({4-[(4-метилпіперазин-1-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[[3-нітро-4-[[1-(4,4,4-трифторбутил)піперидин-4-іл]аміно]феніл]сульфоніл]бензамід;

4-[4-[1-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)етил]піперазин-1-іл]-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({4-[4-метилпіперазин-1-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;

4-[4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]-3-(гідроксиметил)піперазин-1-іл]-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-{4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфонілбензамід;

4-[4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}-3-(гідроксиметил)піперазин-1-іл]-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({4-[(4-метилпіперазин-1-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-([4'-хлор-4-(2-гідроксиетокси)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-([3-нітро-4-([3-(3-оксопіперазин-1-іл)пропіл)аміно]феніл)сульфоніл]бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([3-нітро-4-([3-(3-оксопіперазин-1-іл)пропіл]аміно)феніл]сульфоніл)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-5-гідроксициклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5-гідроксициклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл)бензамід;

[illegible]

- [illegible]

[illegible]

[illegible]



[illegible]

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-{[6-([тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]-5-(1,3-тіазол-2-іл)піридин-3-іл]сульфоніл}бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({3-ціано-4-  
5 [(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-ціано-4-([тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((4-([3,3-диметилбутил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-[[[1S]-1-(гідроксиметил)-3-метилбутил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензам[(2R)-тетрагідрофуран-2-ілметил]аміно}феніл]сульфоніл]бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[1(1R)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;

15 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(4-метоксифеніл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;

N-[(4-[(2-(1,3-бензодіоксол-5-іл)етил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[[3-нітро-4-[[3-(2-окспіролідін-1-іл)пропіл]аміно]феніл]сульфоніл]бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-гідроксифеніл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;

N-[[4-({2-[4-(аміносультфоніл)феніл]етил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-[(1S)-1-фенілетил]аміно)феніл]сульфонілбензамід;

N-({2-хлор-5-фтор-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксіетоксі)етил]тіо}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-[[4-[[2-(2-метоксіетоксі)етил]тіо]-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-{[4-(метилсульфоніл)феніл]сульфоніл}бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-{[4-(метилсульфоніл)феніл]сульфоніл}бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(2,2-  
40 диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-  
ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-ціано-6-  
[4(фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[5-ціано-6-[(4-тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-хлор-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-{[5-ціано-6-(2-морфолін-4-ілетокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-іл]окси}феніл)сульфоніл)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[4-(морфолін-4-ілбут-2-иніл)окси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[5-етиніл-6-  
55 (тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[5-ціано-6-(2-морфолін-4-ілетокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({5-ціано-6-  
[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-індол-4-

60 ілокси)бензамід;

[illegible]

- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл)бензамід;
- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;
- 5 N-({5-хлор-6-[[1-(ціанометил)-4-фторпіперидин-4-іл]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({5-хлор-6-(тетрагідрофуран-3-ілметокси)піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;
- 10 транс-N-({5-хлор-6-[(4-гідроксициклогексил)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;
- N-({5-хлор-6-[[{(3R)-1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-іл]окси}піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;
- 15 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-N-([5-хлор-6-[[{(2S)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)бензамід;
- 20 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-N-([5-хлор-6-[[{(2R)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)бензамід;
- N-({5-хлор-6-[[{(2S)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метокси}піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;
- 25 N-({5-хлор-6-[[{(2R)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метокси}піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({5-хлор-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;
- 30 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-([4-[[{(3R)-1-(ціанометил)піролідін-3-іл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід;
- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-([4-[[{(3R)-1-[2-(2-метоксіетоксі)етил]піролідін-3-іл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід;
- 35 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-([4-[[{(3R)-1-(N, N-диметилгліцил)піролідін-3-іл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід;
- 40 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-([4-[[{(4-ціанометил)морфолін-2-іл]метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід;
- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-([4-[[{(4-циклопропілморфолін-2-іл)метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід;
- 45 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-[[{(4-оксетан-3-іл)морфолін-2-іл]метил]аміно}феніл)сульфоніл)бензамід;
- N-({5-хлор-6-[[{(3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піролідін-3-іл]окси}піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;
- 50 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-([4-[[{(3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піролідін-3-іл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-([4-[[{(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;
- 55 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-([4-[[{(2R)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід;

- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-((2S)-4-(N,N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід;
- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідрофуран-3-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід;
- транс-2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(4-метоксициклогексил)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;
- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;
- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({5-фтор-6-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)бензамід;
- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)бензамід;
- N-({5-хлор-6-((3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піролідін-3-іл)метокси}піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;
- N-({5-хлор-6-((3R)-1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-іл)метокси}піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;
- транс-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)-N-[(4-{{(4-метоксициклогексил)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-{{4-(1,4-діоксан-2-ілметокси)-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;
- N-({5-хлор-6-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;
- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-N-({5-хлор-6-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)бензамід;
- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[(1,4-діоксан-2-ілметил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;
- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;
- транс-2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;
- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-метилпіперазин-1-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;
- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(1-метилпіперидин-4-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;
- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[[2-(2-метоксіетоксі)етил]морфолін-2-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;
- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(4,4-дифторциклогексил)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;
- N-[(4-{{(4-ацетилморфолін-2-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)бензамід;
- 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-{{(4-(метилсульфоніл)морфолін-2-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[6-({4-фтор-1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піперидин-4-іл}метокси)-5-(трифторметил)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід;

5 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксибензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-хлор-6-(2-тетрагідрофуран-2-ілетокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід;

10 транс-2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-ціаноциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід;

2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-N-({5-хлор-6-[(4,4-дифторциклогексил)метокси]піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)бензамід;

15 N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]феніл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід;

N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-{[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-ціано-6-(2-тетрагідро-2Н-піран-4-ілетокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-[(4-{[(1R, 5S)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;

25 N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенілпропаноіл)[(1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-іл]аміно}піперидин-1-іл)бензамід;

30 N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенілпропаноіл)[(1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-іл]аміно}піперидин-1-іл)бензамід;

N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенілпропіл)[(1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-іл]аміно}піперидин-1-іл)бензамід;

35 N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенілпропіл)[(1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-ил]аміно}піперидин-1-іл)бензамід;

4-[4-(2-{[(1R, 5S)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]аміно}бензил)піперазин-1-іл]-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-феноксибензамід;

40 4-[4-(2-{[(1R, 5S)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]аміно}бензил)піперазин-1-іл]-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксибензамід;

4-[4-(2-(3-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)бензил)піперазин-1-іл]-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксибензамід;

4-[4-(2-(3-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)бензил)піперазин-1-іл]-2-фенокси-N-({4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)бензамід;

45 4-[4-(2-(3-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)бензил)піперазин-1-іл]-2-фенокси-N-({4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід;

4-[4-(2-(3-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)бензил)піперазин-1-іл]-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-феноксибензамід;

50 4-(4-{2-[(4R, 7S)-2,3,3а, 4,7,7а-гексагідро-1Н-4,7-метаноінден-5-іл]піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксибензамід;

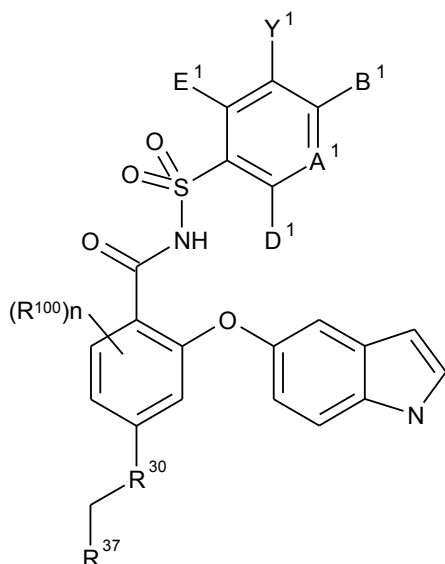
4-[4-(2-{5-[(1R, 5S)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-илметил]тієн-2-іл}бензил)піперазин-1-іл]-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксибензамід;

4-[4-(2-{5-[(1R, 5S)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-илметил]тієн-2-іл}бензиліден)піперидин-1-іл]-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксибензамід;

55 4-[4-(3-{5-[(1R, 5S)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-илметил]тієн-2-іл}бензил)піперазин-1-іл]-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксибензамід

і їх терапевтично прийнятні солі, проліки, солі проліків і метаболіти.

У іншому аспекті в даному винаході надані сполуки формули (II)



, (II)

і їх терапевтично прийнятні солі, проліки, солі проліків і метаболіти,  
в яких  $A^1$ ,  $B^1$ ,  $D^1$ ,  $E^1$ ,  $Y^1$ ,  $R^{30}$  і  $R^{37}$  аналогічні описаним в даному описі для формули (I),  $n$   
дорівнює 0, 1, 2 або 3; опис числа замісників при  $R^{26}$  і  $R^{100}$  аналогічний описаному для замісників  
при  $R^{26}$ .

У одному з варіантів здійснення формули (II)  $A^1$  є N. В наступному варіанті здійснення  
формули (II)  $A^1$  є  $C(A^2)$ . У наступному варіанті здійснення формули (II)  $A^1$  є  $C(A^2)$ , а  $A^2$  є H.

У одному з варіантів здійснення формули (II)  $B^1$  є  $R^1$ ,  $OR^1$ ,  $SR^1$ ,  $SO_2R^1$ ,  $NHR^1$ ,  $N(R^1)_2$  або  
 $C(O)NHR^1$ . У наступному варіанті здійснення формули (II)  $B^1$  є  $NHR^1$ . У наступному варіанті  
здійснення формули (II)  $B^1$  є  $NHR^1$ , а  $A^1$  є  $C(A^2)$ , а  $A^2$  є H. В наступному варіанті здійснення  
формули (II)  $B^1$  є  $OR^1$ . У наступному варіанті здійснення формули (II)  $B^1$  є  $OR^1$ , а  $A^1$  є  $C(A^2)$ , а  $A^2$   
є H.

У одному з варіантів здійснення формули (II)  $D^1$  і  $E^1$  є H. В наступному варіанті здійснення  
формули (II)  $B^1$  є  $NHR^1$ , а  $A^1$  є  $C(A^2)$ ,  $A^2$  є H, а  $D^1$  і  $E^1$  є H. В наступному варіанті здійснення  
формули (II)  $B^1$  є  $OR^1$ , а  $A^1$  є  $C(A^2)$ ,  $A^2$  є H, а  $D^1$  і  $E^1$  є H.

У одному з варіантів здійснення формули (II)  $Y^1$  є H, CN,  $NO_2$ , F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $R^{17}$ ,  $NHC(O)R^{17}$   
або  $C(O)NH_2$ . У наступному варіанті здійснення формули (II)  $Y^1$  є  $NO_2$ . У наступному варіанті  
здійснення формули (II)  $B^1$  є  $NHR^1$ , а  $A^1$  є  $C(A^2)$ ,  $A^2$  є H,  $D^1$  і  $E^1$  є H, а  $Y^1$  є  $NO_2$ . У наступному  
варіанті здійснення формули (II)  $Y^1$  є Cl. У наступному варіанті здійснення формули (II)  $B^1$  є  $OR^1$ ,  
а  $A^1$  є  $C(A^2)$ ,  $A^2$  є H,  $D^1$  і  $E^1$  є H, а  $Y^1$  є Cl.

У одному з варіантів здійснення формули (II)  $R^1$  являє собою  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  або  $R^5$ . У наступному  
варіанті здійснення формули (II)  $R^1$  є  $R^2$ , а  $R^2$  являє собою феніл.

У одному з варіантів здійснення формули (II)  $R^1$  є  $R^3$ , а  $R^3$  являє собою гетероарил. У  
наступному варіанті здійснення формули (II)  $R^3$  являє собою триазоліл.

У одному з варіантів здійснення формули (II)  $R^1$  є  $R^4$ . У наступному варіанті здійснення  
формули (II)  $R^1$  є  $R^4$ , а  $R^4$  являє собою циклоалкіл. У наступному варіанті здійснення формули  
(II)  $R^1$  є  $R^4$ , а  $R^4$  являє собою циклогексил. У наступному варіанті здійснення формули (II)  $R^1$  є  
 $R^4$ , а  $R^4$  являє собою гетероциклоалкіл. У наступному варіанті здійснення формули (II)  $R^1$  є  $R^4$ , а  
 $R^4$  являє собою 8-азабіцикло[3.2.1]октан, азетидиніл, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл,  
морфолініл, тетрагідропіраніл або тетрагідротіофеніл. У наступному варіанті здійснення  
формули (II)  $R^1$  є  $R^4$ , а  $R^4$  являє собою гетероциклоалкеніл. У наступному варіанті здійснення  
формули (II)  $R^1$  є  $R^4$ , а  $R^4$  являє собою тетрагідропіридазиніл.

У одному з варіантів здійснення формули (II)  $R^1$  є  $R^5$ . У наступному варіанті здійснення  
формули (II)  $R^1$  є  $R^5$ , а  $R^5$  являє собою алкіл або алкініл. У наступному варіанті здійснення  
формули (II)  $R^1$  є  $R^5$ , а  $R^5$  являє собою алкіл, який не заміщений. У наступному варіанті  
здійснення формули (II)  $R^1$  є  $R^5$ , а  $R^5$  являє собою алкіл, який заміщений одним, або двома, або  
трьома незалежно вибраними з  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $SO_2R^7$ ,  $N(R^7)_2$ , OH, CN,  $CF_3$ , F, Cl, Br або I  
замісниками. У наступному варіанті здійснення формули (II)  $R^1$  є  $R^5$ , а  $R^5$  являє собою алкіл,  
який заміщений  $R^7$ .

У одному з варіантів здійснення формули (II)  $R^7$  є  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  або  $R^{11}$ . У наступному варіанті  
здійснення формули (II)  $R^7$  є  $R^8$ , а  $R^8$  являє собою феніл, який не конденсований або  
конденсований з  $R^{8A}$ , а  $R^{8A}$  являє собою гетероциклоалкан. У наступному варіанті здійснення  
формули (II)  $R^7$  є  $R^8$ , а  $R^8$  являє собою феніл, який не конденсований. У наступному варіанті

здійснення формули (II)  $R^7 \in R^9$ , а  $R^9$  являє собою гетероарил. У наступному варіанті здійснення формули (II)  $R^7 \in R^9$ , а  $R^9$  являє собою фураніл, імідазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, оксазоліл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридиніл, піримідиніл, піроліл, тетразоліл, тіазоліл, тіофеніл, триазиніл або 1,2,3-триазоліл. У наступному варіанті здійснення формули (II)  $R^7 \in R^9$ , а  $R^9$  являє собою піридиніл, тіазоліл, імідазоліл і 1,2,3-триазоліл. У наступному варіанті здійснення формули (II)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл. У наступному варіанті здійснення формули (II)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою  $C_6$  або  $C_{10}$ -циклоалкіл. У наступному варіанті здійснення формули (II)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою циклогексил або адамантил. У наступному варіанті здійснення формули (II)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою морфолініл, піперазиніл, піперидиніл, тетрагідро-2H-піраніл, 1,2-дигідропіридиніл, піраніл, піридин-1(H)-іл, піролідиніл, оксетаніл, тіоморфолініл, імідазолідиніл, тетрагідротіофеніл, діоксоланіл, тетрагідротіопіраніл, діоксаніл або тетрагідрофураніл. У наступному варіанті здійснення формули (II)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою морфолініл, піперазиніл, піперидиніл, тетрагідро-2H-піраніл, 1,2-дигідропіридиніл, піролідиніл, оксетаніл, тіоморфолініл, імідазолідиніл, тетрагідротіофеніл, діоксоланіл, тетрагідротіопіраніл, діоксоланіл, тетрагідротіопіраніл, діоксаніл або тетрагідрофураніл. У наступному варіанті здійснення формули (II)  $R^7 \in R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який не заміщений або заміщений. У наступному варіанті здійснення формули (II)  $R^7 \in R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який не заміщений. У наступному варіанті здійснення формули (II)  $R^7 \in R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який заміщений. У наступному варіанті здійснення формули (II)  $R^7 \in R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який заміщений одним, або двома, або трьома незалежно вибраними  $OR^{12}$ , F, Cl, Br або I замісниками. У наступному варіанті здійснення формули (II)  $R^7 \in R^{11}$ ,  $R^{11}$  являє собою алкіл, який заміщений  $OR^{12}$ ,  $R^{12} \in R^{16}$ , а  $R^{16}$  являє собою алкіл.

У одному з варіантів здійснення формули (II)  $R^{17} \in R^{19}$  або  $R^{21}$ . У наступному варіанті здійснення формули (II)  $R^{17} \in R^{19}$ , а  $R^{19}$  являє собою гетероарил. У наступному варіанті здійснення формули (II)  $R^{17} \in R^{19}$ , а  $R^{19}$  являє собою тіазоліл. У наступному варіанті здійснення формули (II)  $R^{17} \in R^{21}$ , а  $R^{21}$  являє собою алкініл. У наступному варіанті здійснення формули (II)  $R^{17} \in R^{21}$ , а  $R^{21}$  являє собою етиніл.

Інший варіант здійснення належить до сполук формули II, які являють собою:

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((1-циклопентилпіперидин-4-іл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;  
 4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((3-(диметиламіно)пропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((4-((3-морфолін-4-ілпропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;  
 4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((3-(диметиламіно)пропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((4-((3-морфолін-4-ілпропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;  
 4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((3-(диметиламіно)пропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((4-((3-морфолін-4-ілпропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;  
 4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)-3-((трифторметил)сульфоніл)феніл)сульфоніл)бензамід;  
 4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((3-(диметиламіно)пропіл)аміно)-3-((трифторметил)сульфоніл)феніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 N-((3-((хлор(дифтор)метил)сульфоніл)-4-((3-(диметиламіно)пропіл)аміно)феніл)сульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 N-((3-((хлор(дифтор)метил)сульфоніл)-4-((1-метилпіперидин-4-іл)аміно)феніл)сульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-((2-(4-хлорфеніл)циклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((4-((1-метилпіперидин-4-іл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;  
 4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((4-((1-метилпіперидин-4-іл)аміно)-3-((трифторметил)сульфоніл)феніл)сульфоніл)бензамід;



[illegible]

[illegible]

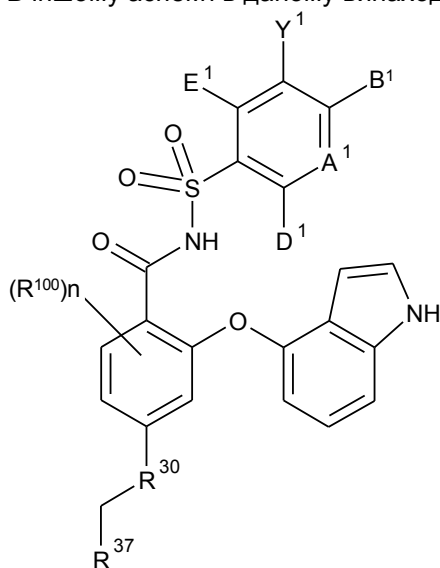
[illegible]

[illegible]

[illegible]

- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-{[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]карбоніл}феніл)сульфоніл]бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(2R)-1,4-діоксан-2-ілметокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 5 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(2S)-1,4-діоксан-2-ілметокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)бензамід;  
 10 N-({5-бром-6-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(2-морфолін-4-ілетил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)бензамід;  
 15 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-ціано-6-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;  
 20 бензил 4-({4-({4-({4-({2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензоїл}аміно)сульфоніл)-2-нітрофеніл}аміно)метил}піперидин-1-карбоксилат;  
 N-({3-(амінокарбоніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)феніл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 25 4-(4-{[4'-хлор-5-(трифторметил)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2H-піран-4-ілпіперидин-4-іл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід;  
 4-(4-{[5-трет-бутил-4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2H-піран-4-ілпіперидин-4-іл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід;  
 30 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл}сульфоніл)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 35 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-ціано-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 40 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(3,3-диметилбутил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1S)-1-(гідроксиметил)-3-метилбутил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-[(2R)-тетрагідрофуран-2-ілметил]аміно]феніл)сульфоніл)бензамід;  
 45 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1R)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(4-метоксифеніл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;  
 50 N-({4-([2-(1,3-бензодіоксол-5-іл)етил]аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-[(3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]аміно]феніл)сульфоніл]бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-гідроксифеніл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 55 N-({4-([2-[4-(аміносульфоніл)феніл]етил]аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 60 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-

ілокси)-N-[(3-нітро-4-[(1S)-1-фенілетил]аміно)феніл]сульфоніл]бензамід;  
 N-({2-хлор-5-фтор-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксіетоксі)етил]тіо}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-(метилсульфоніл)феніл)сульфоніл]бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-ціано-6-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-ціано-6-(2-морфолін-4-ілетокси)піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл]окси}феніл)сульфоніл]бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(4-морфолін-4-іл)бут-2-иніл]окси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(3-гідрокси-4-метоксифеніл)аміно]-3-нітрофеніл}аміно)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-{[(1R,  
 5S)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;  
 і їх терапевтично прийнятні солі, проліки, солі проліків і метаболіти.  
 В іншому аспекті в даному винаході надані сполуки формули (III)



(III)

і їх терапевтично прийнятні солі, проліки, солі проліків і метаболіти,  
 у яких A<sup>1</sup>, B<sup>1</sup>, D<sup>1</sup>, E<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup>, R<sup>30</sup> і R<sup>37</sup> аналогічні описаним в даному описі для формули (I), n дорівнює 0, 1, 2 або 3; опис числа замісників при R<sup>26</sup> і R<sup>100</sup> аналогічний описаному для замісників при R<sup>26</sup>.

В одному з варіантів здійснення формули (III) A<sup>1</sup> є N. У наступному варіанті здійснення формули (III) A<sup>1</sup> є C(A<sup>2</sup>). У наступному варіанті здійснення формули (III) A<sup>1</sup> є C(A<sup>2</sup>), а A<sup>2</sup> є H.

В одному з варіантів здійснення формули (III) B<sup>1</sup> є R<sup>1</sup>, OR<sup>1</sup>, SR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, NHR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub> або C(O)NHR<sup>1</sup>. У наступному варіанті здійснення формули (III) B<sup>1</sup> є NHR<sup>1</sup>. У наступному варіанті здійснення формули (III) B<sup>1</sup> є NHR<sup>1</sup>, а A<sup>1</sup> є C(A<sup>2</sup>), а A<sup>2</sup> є H. У наступному варіанті здійснення формули (III) B<sup>1</sup> є OR<sup>1</sup>. У наступному варіанті здійснення формули (III) B<sup>1</sup> є OR<sup>1</sup>, а A<sup>1</sup> є C(A<sup>2</sup>), а A<sup>2</sup> є H.

В одному з варіантів здійснення формули (III) D<sup>1</sup> і E<sup>1</sup> є H. У наступному варіанті здійснення формули (III) B<sup>1</sup> є NHR<sup>1</sup>, а A<sup>1</sup> є C(A<sup>2</sup>), A<sup>2</sup> є H, а D<sup>1</sup> і E<sup>1</sup> є H. У наступному варіанті здійснення формули (III) B<sup>1</sup> є OR<sup>1</sup>, а A<sup>1</sup> є C(A<sup>2</sup>), A<sup>2</sup> є H, а D<sup>1</sup> і E<sup>1</sup> є H.

В одному з варіантів здійснення формули (III) Y<sup>1</sup> є H, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, R<sup>17</sup>, NHC(O)R<sup>17</sup> або C(O)NH<sub>2</sub>. У наступному варіанті здійснення формули (III) Y<sup>1</sup> є NO<sub>2</sub>. У наступному варіанті здійснення формули (III) B<sup>1</sup> є NHR<sup>1</sup>, а A<sup>1</sup> є C(A<sup>2</sup>), A<sup>2</sup> є H, D<sup>1</sup> і E<sup>1</sup> є H, а Y<sup>1</sup> є NO<sub>2</sub>. У

наступному варіанті здійснення формули (III)  $Y^1 \in Cl$ . У наступному варіанті здійснення формули (III)  $B^1 \in OR^1$ , а  $A^1 \in C(A^2)$ ,  $A^2 \in H$ ,  $D^1 \in E^1 \in H$ , а  $Y^1 \in Cl$ .

В одному з варіантів здійснення формули (III)  $R^1$  являє собою  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  або  $R^5$ . У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^1 \in R^2$ , а  $R^2$  являє собою феніл.

5 В одному з варіантів здійснення формули (III)  $R^1 \in R^3$ , а  $R^3$  являє собою гетероарил. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^3$  являє собою триазоліл.

В одному з варіантів здійснення формули (III)  $R^1 \in R^4$ . У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^1 \in R^4$ , а  $R^4$  являє собою циклоалкіл. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^1 \in R^4$ , а  $R^4$  являє собою циклогексил. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^1 \in R^4$ , а  $R^4$  являє собою гетероциклоалкіл. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^1 \in R^4$ , а  $R^4$  являє собою 8-азабіцикло[3.2.1]октан, азетидиніл, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, морфолініл, тетрагідропіраніл або тетрагідротіофеніл. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^1 \in R^4$ , а  $R^4$  являє собою гетероциклоалкеніл. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^1 \in R^4$ , а  $R^4$  являє собою тетрагідропіридазиніл.

15 В одному з варіантів здійснення формули (III)  $R^1 \in R^5$ . У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^1 \in R^5$ , а  $R^5$  являє собою або алкіл алкініл. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^1 \in R^5$ , а  $R^5$  являє собою алкіл, який не заміщений. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^1 \in R^5$ , а  $R^5$  являє собою алкіл, який заміщений одним, або двома, або трьома незалежно вибраними з  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $SO_2R^7$ ,  $N(R^7)_2$ ,  $OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$  замісниками. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^1 \in R^5$ , а  $R^5$  являє собою алкіл, який заміщений  $R^7$ .

В одному з варіантів здійснення формули (III)  $R^7 \in R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  або  $R^{11}$ . У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^7 \in R^8$ , а  $R^8$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з  $R^{8A}$ , а  $R^{8A}$  являє собою гетероциклоалкан. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^7 \in R^8$ , а  $R^8$  являє собою феніл, що не конденсований. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^7 \in R^9$ , а  $R^9$  являє собою гетероарил. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^7 \in R^9$ , а  $R^9$  являє собою фураніл, імідазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, оксазоліл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридиніл, піримідиніл, піроліділ, тетразоліл, тіазоліл, тіофеніл, триазиніл або 1,2,3-триазоліл. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^7 \in R^9$ , а  $R^9$  являє собою піридиніл, тіазоліл, імідазоліл і 1,2,3-триазоліл. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою  $C_6$  або  $C_{10}$ -циклоалкіл. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою циклогексил або адамантаніл. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою морфолініл, піперазиніл, піперидиніл, тетрагідро-2H-піраніл, 1,2-дигідропіридиніл, піраніл, піридин-1(H)-іл, піролідиніл, оксетаніл, тіоморфолініл, імідазолідиніл, тетрагідротіофеніл, діоксоланіл, тетрагідротіопіраніл, діоксаніл або тетрагідрофураніл. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою морфолініл, піперазиніл, піперидиніл, тетрагідро-2H-піраніл, 1,2-дигідропіридиніл, піролідиніл, оксетаніл, тіоморфолініл, імідазолідиніл, тетрагідротіофеніл, діоксоланіл, тетрагідротіопіраніл, діоксаніл або тетрагідрофураніл. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^7 \in R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який не заміщений або заміщений. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^7 \in R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який не заміщений. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^7 \in R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який заміщений. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^7 \in R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який заміщений одним, або двома, або трьома незалежно вибраними  $OR^{12}$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$  замісниками. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^7 \in R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який заміщений  $OR^{12}$ ,  $R^{12} \in R^{16}$ , а  $R^{16}$  являє собою алкіл.

В одному з варіантів здійснення формули (III)  $R^{17} \in R^{19}$  або  $R^{21}$ . У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^{17} \in R^{19}$ , а  $R^{19}$  являє собою гетероарил. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^{17} \in R^{19}$ , а  $R^{19}$  являє собою тіазоліл. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^{17} \in R^{21}$ , а  $R^{21}$  являє собою алкініл. У наступному варіанті здійснення формули (III)  $R^{17} \in R^{21}$ , а  $R^{21}$  являє собою етиніл.

Ще один варіант здійснення належить до сполук формули (III), що являють собою:

55 4-(4-((4'-хлор-4-(піролідин-1-ілметил)-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;  
4-(4-((4'-хлор-4-(2-піролідин-1-ілетил)-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;  
4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;  
60 ((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід;



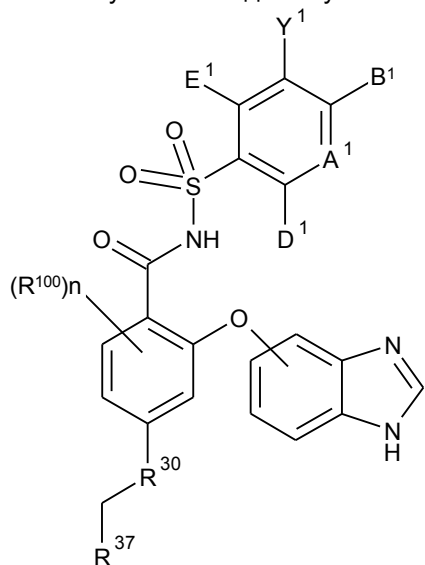
[illegible]

[illegible]

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({4-[2-метоксіетил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;  
4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід;  
4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід;  
4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([4-(метиламіно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід;  
4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)етил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;  
4-{4-[1(R)-1-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)етил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід;  
4-{4-[1(S)-1-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)етил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід;  
4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([4-(морфолін-4-іламіно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід;  
4-[4-((4'-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({4-[(4-метилпіперазин-1-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;  
4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([3-нітро-4-{[2-(3-оксопіперазин-1-іл)етил]аміно}феніл}сульфоніл)бензамід;  
4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([3-нітро-4-(піперидин-1-іламіно)феніл]сульфоніл)бензамід;  
4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([3-нітро-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)феніл]сульфоніл)бензамід;  
4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([3-нітро-4-{[2-(трифторметоксі)етил]аміно}феніл}сульфоніл)бензамід;  
4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([4-{[2-(2-метоксіетокси)етил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід;  
4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([4-{[3-(метилсульфоніл)пропіл]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід;  
4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-{[3-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)пропіл]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід;  
4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-{[1,1-діоксидотетрагідротієн-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід;  
4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-{[1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл]метил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід;  
4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([4-{[3-нітро-4-{[2-(3,3-трифторпропіл)аміно]феніл}сульфоніл]бензамід;  
N-({5-бром-6-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід;  
4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-{[1,1-діоксидотетрагідротієн-3-іл]метил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід;

N-({4-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-  
 диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-  
 ілокси)-N-[(4-{[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;  
 5 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-  
 ілокси)-N-({3-нітро-4-[(2,2,2-трифторетил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-  
 ілокси)-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-  
 [(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)бензамід;  
 10 4-(4-{[4-(4-хлорфеніл)-1-(3-гідроксипропіл)-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл]метил}піперазин-1-  
 іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-  
 ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід;  
 N-({5-бром-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-  
 хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід;  
 15 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-  
 ілокси)-N-({6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно}-5-(1,3-тіазол-2-іл)піридин-3-  
 іл}сульфоніл)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-ціано-4-  
 [(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід;  
 20 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-  
 ілокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксіетоксі)етил]тіо}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-  
 ілокси)-N-({4-(метилсульфоніл)феніл}сульфоніл)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-ціано-6-  
 25 (тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-хлор-6-  
 (тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-етиніл-6-  
 (тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід;  
 30 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-ціано-6-(2-  
 морфолін-4-ілетокси)піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-ціано-6-  
 [(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід;  
 35 N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-  
 хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід;  
 і їх терапевтично прийнятні солі, проліки, солі проліків і метаболіти.

В іншому аспекті в даному винаході надані сполуки формули (IV)



(IV)

і їх терапевтично прийнятні солі, проліки, солі проліків і метаболіти,  
 у яких A<sup>1</sup>, B<sup>1</sup>, D<sup>1</sup>, E<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup>, R<sup>30</sup> і R<sup>37</sup> аналогічні описаним в даному описі для формули (I), n  
 дорівнює 0, 1, 2 або 3; опис числа замісників при R<sup>26</sup> і R<sup>100</sup> аналогічний описаному для замісників  
 при R<sup>26</sup>.

В одному з варіантів здійснення формули (IV) A<sup>1</sup> є N. У наступному варіанті здійснення

формули (IV)  $A^1 \in C(A^2)$ . У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $A^1 \in C(A^2)$ , а  $A^2 \in H$ .

В одному з варіантів здійснення формули (IV)  $B^1 \in R^1$ ,  $OR^1$ ,  $SR^1$ ,  $SO_2R^1$ ,  $NHR^1$ ,  $N(R^1)_2$  або  $C(O)NHR^1$ . У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $B^1 \in NHR^1$ . У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $B^1 \in NHR^1$ , а  $A^1 \in C(A^2)$ , а  $A^2 \in H$ . У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $B^1 \in OR^1$ . У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $B^1 \in OR^1$ , а  $A^1 \in C(A^2)$ , а  $A^2 \in H$ .

В одному з варіантів здійснення формули (IV)  $D^1$  і  $E^1 \in H$ . У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $B^1 \in NHR^1$ , а  $A^1 \in C(A^2)$ ,  $A^2 \in H$ , а  $D^1$  і  $E^1 \in H$ . У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $B^1 \in OR^1$ , а  $A^1 \in C(A^2)$ ,  $A^2 \in H$ , а  $D^1$  і  $E^1 \in H$ .

В одному з варіантів здійснення формули (IV)  $Y^1 \in H$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $CF_3$ ,  $R^{17}$ ,  $NHC(O)R^{17}$  або  $C(O)NH_2$ . У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $Y^1 \in NO_2$ . У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $B^1 \in NHR^1$ , а  $A^1 \in C(A^2)$ ,  $A^2 \in H$ ,  $D^1$  і  $E^1 \in H$ , а  $Y^1 \in NO_2$ . У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $Y^1 \in Cl$ . У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $B^1 \in OR^1$ , а  $A^1 \in C(A^2)$ ,  $A^2 \in H$ ,  $D^1$  і  $E^1 \in H$ , а  $Y^1 \in Cl$ .

В одному з варіантів здійснення формули (IV)  $R^1$  являє собою  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  або  $R^5$ . У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^1 \in R^2$ , а  $R^2$  являє собою феніл.

В одному з варіантів здійснення формули (IV)  $R^1 \in R^3$ , а  $R^3$  являє собою гетероарил. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^3$  являє собою триазоліл.

В одному з варіантів здійснення формули (IV)  $R^1 \in R^4$ . У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^1 \in R^4$ , а  $R^4$  являє собою циклоалкіл. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^1 \in R^4$ , а  $R^4$  являє собою циклогексил. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^1 \in R^4$ , а  $R^4$  являє собою гетероциклоалкіл. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^1 \in R^4$ , а  $R^4$  являє собою 8-азабіцикло[3.2.1]октан, азетидиніл, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, морфолініл, тетрагідропіраніл або тетрагідротіофеніл. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^1 \in R^4$ , а  $R^4$  являє собою гетероциклоалкеніл. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^1 \in R^4$ , а  $R^4$  являє собою тетрагідропіридазиніл.

В одному з варіантів здійснення формули (IV)  $R^1 \in R^5$ . У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^1 \in R^5$ , а  $R^5$  являє собою або алкіл алкініл. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^1 \in R^5$ , а  $R^5$  являє собою алкіл, який не заміщений. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^1 \in R^5$ , а  $R^5$  являє собою алкіл, який заміщений одним, або двома, або трьома незалежно вибраними з  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $SO_2R^7$ ,  $N(R^7)_2$ ,  $OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$  замісниками. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^1 \in R^5$ , а  $R^5$  являє собою алкіл, який заміщений  $R^7$ .

В одному з варіантів здійснення формули (IV)  $R^7 \in R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  або  $R^{11}$ . У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^7 \in R^8$ , а  $R^8$  являє собою феніл, який не конденсований або конденсований з  $R^{8A}$ , а  $R^{8A}$  являє собою гетероциклоалкан. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^7 \in R^8$ , а  $R^8$  являє собою феніл, що не конденсований. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^7 \in R^9$ , а  $R^9$  являє собою гетероарил. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^7 \in R^9$ , а  $R^9$  являє собою фураніл, імідазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, оксазоліл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридиніл, піримідиніл, піроліл, тетразоліл, тіазоліл, тіофеніл, триазиніл або 1,2,3-триазоліл. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^7 \in R^9$ , а  $R^9$  являє собою піридиніл, тіазоліл, імідазоліл і 1,2,3-триазоліл. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою  $C_6$  або  $C_{10}$ -циклоалкіл. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою циклогексил або адамантаніл. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою морфолініл, піперазиніл, піперидиніл, тетрагідро-2H-піраніл, 1,2-дигідропіридиніл, піраніл, піридин-1(H)-іл, піролідиніл, оксетаніл, тіоморфолініл, імідазолідиніл, тетрагідротіофеніл, діоксоланіл, тетрагідротіопіраніл, діоксаніл або тетрагідрофураніл. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою морфолініл, піперазиніл, піперидиніл, тетрагідро-2H-піраніл, 1,2-дигідропіридиніл, піролідиніл, оксетаніл, тіоморфолініл, імідазолідиніл, тетрагідротіофеніл, діоксоланіл, тетрагідротіопіраніл, діоксаніл або тетрагідрофураніл. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^7 \in R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який не заміщений або заміщений. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^7 \in R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який не заміщений. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^7 \in R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який заміщений одним, або двома, або трьома незалежно вибраними  $OR^{12}$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$  замісниками. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^7 \in R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який заміщений  $OR^{12}$ ,  $R^{12} \in R^{16}$ , а  $R^{16}$  являє собою алкіл.

В одному з варіантів здійснення формули (IV)  $R^{17}$  є  $R^{19}$  або  $R^{21}$ . У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^{17}$  є  $R^{19}$ , а  $R^{19}$  являє собою гетероарил. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^{17}$  є  $R^{19}$ , а  $R^{19}$  являє собою тiazоліл. У наступному варіанті здійснення формули (IV)  $R^{17}$  є  $R^{21}$ , а  $R^{21}$  являє собою алкініл. У наступному варіанті здійснення формули

5 (IV)  $R^{17}$  є  $R^{21}$ , а  $R^{21}$  являє собою етиніл.

Інший варіант здійснення належить до сполук формули (IV), які являють собою  
2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-  
іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-  
ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід;

10 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-  
іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(3R)-1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-іл}аміно})-3-  
нітрофеніл]сульфоніл]бензамід;

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-  
іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-3-  
нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;

15 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-  
іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(4-(2,2-дифторетил)морфолін-2-іл]метил}аміно})-3-  
нітрофеніл]сульфоніл]бензамід;

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-  
іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2H-піран-4-ілпіперидин-4-  
іл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід;

20 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-  
іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід;

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-N-[(5-хлор-6-{{(2S)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-  
іл]метокси}піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-  
іл]метил]піперазин-1-іл)бензамід;

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-N-[(5-хлор-6-{{(2R)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-  
іл]метокси}піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-  
іл]метил]піперазин-1-іл)бензамід;

30 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-  
іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(3R)-1-(ціанометил)піролідін-3-іл}аміно})-3-  
нітрофеніл]сульфоніл]бензамід;

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-  
іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(3R)-1-[2-(2-метоксіетоксі)етил]піролідін-3-іл}аміно})-3-  
нітрофеніл]сульфоніл]бензамід;

35 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-  
іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(3R)-1-(N, N-диметилгліцил)піролідін-3-іл}аміно})-3-  
нітрофеніл]сульфоніл]бензамід;

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-  
іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(4-(ціанометил)морфолін-2-іл]метил}аміно})-3-  
нітрофеніл]сульфоніл]бензамід;

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-  
іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(4-циклопропілморфолін-2-іл)метил}аміно})-3-  
нітрофеніл]сульфоніл]бензамід;

45 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-  
іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{{(4-оксетан-3-ілморфолін-2-  
іл)метил}аміно}феніл)сульфоніл]бензамід;

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-  
іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(2R)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метил}аміно})-3-  
нітрофеніл]сульфоніл]бензамід;

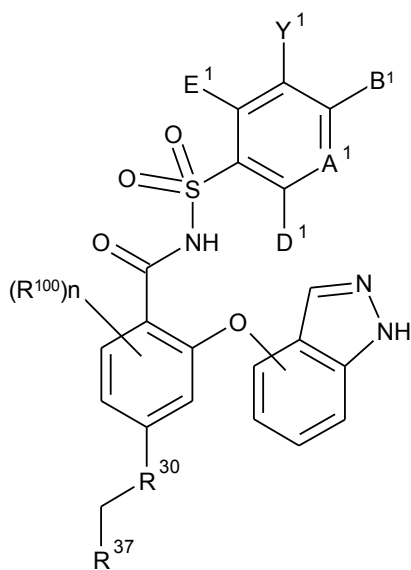
2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-  
іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(2S)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метил}аміно})-3-  
нітрофеніл]сульфоніл]бензамід;

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-  
іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідрофуран-3-  
ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід;

транс-2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-  
іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(4-метоксициклогексил)метил}аміно})-3-  
нітрофеніл]сульфоніл]бензамід;

60 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-

- іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;  
2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-фтор-6-[4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)бензамід;  
5 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-N-({5-хлор-6-[4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)бензамід;  
10 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-N-({5-хлор-6-[1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)бензамід;  
2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1,4-діоксан-2-ілметил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;  
2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;  
15 транс-2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;  
20 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-метилпіперазин-1-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;  
2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(1-метилпіперидин-4-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;  
25 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(2R)-4-[2-(2-метоксіетоксі)етил]морфолін-2-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;  
2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4,4-дифторциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;  
30 N-[(4-{[(4-ацетилморфолін-2-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)бензамід;  
2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-(метилсульфоніл)морфолін-2-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;  
35 транс-2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-ціаноциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід;  
2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-N-({5-хлор-6-[4,4-дифторциклогексил)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)бензамід;  
40 і їх терапевтично прийнятні солі, проліки, солі проліків і метаболіти.  
В іншому аспекті в даному винаході надані сполуки формули (V)



(V)

і їх терапевтично прийнятні солі, проліки, солі проліків і метаболіти,  
у яких  $A^1$ ,  $B^1$ ,  $D^1$ ,  $E^1$ ,  $Y^1$ ,  $R^{30}$  і  $R^{37}$  аналогічні описаним в даному описі для формули (I),  $n$   
дорівнює 0, 1, 2 або 3; опис числа замісників при  $R^{26}$  і  $R^{100}$  аналогічний описаному для замісників  
при  $R^{26}$ .

В одному з варіантів здійснення формули (V)  $A^1$  є N. У наступному варіанті здійснення  
формули (V)  $A^1$  є  $C(A^2)$ . У наступному варіанті здійснення формули (V)  $A^1$  є  $C(A^2)$ , а  $A^2$  є H.

В одному з варіантів здійснення формули (V)  $B^1$  є  $R^1$ ,  $OR^1$ ,  $SR^1$ ,  $SO_2R^1$ ,  $NHR^1$ ,  $N(R^1)_2$  або  
 $C(O)NHR^1$ . У наступному варіанті здійснення формули (V)  $B^1$  є  $NHR^1$ . У наступному варіанті  
здійснення формули (V)  $B^1$  є  $NHR^1$ , а  $A^1$  є  $C(A^2)$ , а  $A^2$  є H. У наступному варіанті здійснення  
формули (V)  $B^1$  є  $OR^1$ . У наступному варіанті здійснення формули (V)  $B^1$  є  $OR^1$ , а  $A^1$  є  $C(A^2)$ , а  $A^2$   
є H.

В одному з варіантів здійснення формули (V)  $D^1$  і  $E^1$  є H. У наступному варіанті здійснення  
формули (V)  $B^1$  є  $NHR^1$ , а  $A^1$  є  $C(A^2)$ ,  $A^2$  є H, а  $D^1$  і  $E^1$  є H. У наступному варіанті здійснення  
формули (V)  $B^1$  є  $OR^1$ , а  $A^1$  є  $C(A^2)$ ,  $A^2$  є H, а  $D^1$  і  $E^1$  є H.

В одному з варіантів здійснення формули (V)  $Y^1$  є H, CN,  $NO_2$ , F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $R^{17}$ ,  $NHC(O)R^{17}$   
або  $C(O)NH_2$ . У наступному варіанті здійснення формули (V)  $Y^1$  є  $NO_2$ . У наступному варіанті  
здійснення формули (V)  $B^1$  є  $NHR^1$ , а  $A^1$  є  $C(A^2)$ ,  $A^2$  є H,  $D^1$  і  $E^1$  є H, а  $Y^1$  є  $NO_2$ . У наступному  
варіанті здійснення формули (V)  $Y^1$  є Cl. У наступному варіанті здійснення формули (V)  $B^1$  є  $OR^1$ ,  
а  $A^1$  є  $C(A^2)$ ,  $A^2$  є H,  $D^1$  і  $E^1$  є H, а  $Y^1$  є Cl.

В одному з варіантів здійснення формули (V)  $R^1$  являє собою  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  або  $R^5$ . У наступному  
варіанті здійснення формули (V)  $R^1$  є  $R^2$ , а  $R^2$  являє собою феніл.

В одному з варіантів здійснення формули (V)  $R^1$  є  $R^3$ , а  $R^3$  являє собою гетероарил. У  
наступному варіанті здійснення формули (V)  $R^3$  являє собою триазоліл.

В одному з варіантів здійснення формули (V)  $R^1$  є  $R^4$ . У наступному варіанті здійснення  
формули (V)  $R^1$  є  $R^4$ , а  $R^4$  являє собою циклоалкіл. У наступному варіанті здійснення формули (V)  $R^1$  є  
 $R^4$ , а  $R^4$  являє собою циклогексил. У наступному варіанті здійснення формули (V)  $R^1$  є  
 $R^4$ , а  $R^4$  являє собою гетероциклоалкіл. У наступному варіанті здійснення формули (V)  $R^1$  є  $R^4$ , а  
 $R^4$  являє собою 8-азабіцикло[3.2.1]октан, азетидиніл, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл,  
морфолініл, тетрагідропіраніл або тетрагідротіофеніл. У наступному варіанті здійснення  
формули (V)  $R^1$  є  $R^4$ , а  $R^4$  являє собою гетероциклоалкеніл. У наступному варіанті здійснення  
формули (V)  $R^1$  є  $R^4$ , а  $R^4$  являє собою тетрагідропіридазиніл.

В одному з варіантів здійснення формули (V)  $R^1$  є  $R^5$ . У наступному варіанті здійснення  
формули (V)  $R^1$  є  $R^5$ , а  $R^5$  являє собою або алкіл алкініл. У наступному варіанті здійснення  
формули (V)  $R^1$  є  $R^5$ , а  $R^5$  являє собою алкіл, який не заміщений. У наступному варіанті  
здійснення формули (V)  $R^1$  є  $R^5$ , а  $R^5$  являє собою алкіл, який заміщений одним, або двома, або  
трьома незалежно вибраними з  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $SO_2R^7$ ,  $N(R^7)_2$ , OH, CN,  $CF_3$ , F, Cl, Br або I  
замісниками. У наступному варіанті здійснення формули (V)  $R^1$  є  $R^5$ , а  $R^5$  являє собою алкіл,  
який заміщений  $R^7$ .

В одному з варіантів здійснення формули (V)  $R^7$  є  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  або  $R^{11}$ . У наступному варіанті  
здійснення формули (V)  $R^7$  є  $R^8$ , а  $R^8$  являє собою феніл, який не конденсований або  
конденсований  $R^{8A}$ , а  $R^{8A}$  являє собою гетероциклоалкан. У наступному варіанті здійснення  
формули (V)  $R^7$  є  $R^8$ , а  $R^8$  являє собою феніл, що не конденсований. У наступному варіанті



здійснення формули (V)  $R^7 \in R^9$ , а  $R^9$  являє собою гетероарил. У наступному варіанті здійснення формули (V)  $R^7 \in R^9$ , а  $R^9$  являє собою фураніл, імідазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, оксазоліл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридиніл, піримідиніл, піроліл, тетразоліл, тіазоліл, тіофеніл, триазиніл або 1,2,3-триазоліл. У наступному варіанті здійснення формули (V)  $R^7 \in R^9$ , а  $R^9$  являє собою піридиніл, тіазоліл, імідазоліл і 1,2,3-триазоліл. У наступному варіанті здійснення формули (V)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл. У наступному варіанті здійснення формули (V)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою  $C_6$  або  $C_{10}$ -циклоалкіл. У наступному варіанті здійснення формули (V)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою циклогексил або адамантаніл. У наступному варіанті здійснення формули (V)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою морфолініл, піперазиніл, піперидиніл, тетрагідро-2Н-піраніл, 1,2-дигідропіридиніл, піраніл, піридин-1(Н)-іл, піролідиніл, оксетаніл, тіоморфолініл, імідазолідиніл, тетрагідротіофеніл, діоксоланіл, тетрагідротіопіраніл, діоксаніл або тетрагідрофураніл. У наступному варіанті здійснення формули (V)  $R^7 \in R^{10}$ , а  $R^{10}$  являє собою морфолініл, піперазиніл, піперидиніл, тетрагідро-2Н-піраніл, 1,2-дигідропіридиніл, піролідиніл, оксетаніл, тіоморфолініл, імідазолідиніл, тетрагідротіопіраніл, діоксоланіл, тетрагідротіопіраніл, діоксаніл або тетрагідрофураніл. У наступному варіанті здійснення формули (V)  $R^7 \in R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який не заміщений або заміщений. У наступному варіанті здійснення формули (V)  $R^7 \in R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який не заміщений. У наступному варіанті здійснення формули (V)  $R^7 \in R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який заміщений. У наступному варіанті здійснення формули (V)  $R^7 \in R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який заміщений одним, або двома, або трьома незалежно вибраними  $OR^{12}$ , F, Cl, Br або I замісниками. У наступному варіанті здійснення формули (V)  $R^7 \in R^{11}$ , а  $R^{11}$  являє собою алкіл, який заміщений  $OR^{12}$ ,  $R^{12} \in R^{16}$ , а  $R^{16}$  являє собою алкіл.

В одному з варіантів здійснення формули (V)  $R^{17} \in R^{19}$  або  $R^{21}$ . У наступному варіанті здійснення формули (V)  $R^{17} \in R^{19}$ , а  $R^{19}$  являє собою гетероарил. У наступному варіанті здійснення формули (V)  $R^{17} \in R^{19}$ , а  $R^{19}$  являє собою тіазоліл. У наступному варіанті здійснення формули (V)  $R^{17} \in R^{21}$ , а  $R^{21}$  являє собою алкініл. У наступному варіанті здійснення формули (V)  $R^{17} \in R^{21}$ , а  $R^{21}$  являє собою етиніл.

Інший варіант здійснення належить до сполук формули (V), які являють собою

N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-ціано-6-[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({6-[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]-5-(трифторметил)піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-циклопропілморфолін-2-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4,4-дифторциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]аміно)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід;

транс-N-({5-хлор-6-[(4-метоксициклогексил)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-фтор-6-[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[(1-ціанометил)-4-фторпіперидин-4-іл]метокси]піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-хлор-6-(тетрагідрофуран-3-ілметокси)піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід;

транс-N-({5-хлор-6-[(4-гідроксициклогексил)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-

хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[(3R)-1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-іл]окси)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[(2S)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[(2R)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-хлор-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[(3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піролідін-3-іл]окси)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-[(3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піролідін-3-іл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

N-{[5-хлор-6-[(3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піролідін-3-іл]метокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[(3R)-1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-іл]метокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)-N-{[4-[(4-метоксициклогексил)метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-(1,4-діоксан-2-ілметокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

N-{[5-хлор-6-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-N-{[5-хлор-6-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[6-[(4-фтор-1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піперидин-4-іл]метокси)-5-(трифторметил)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-хлор-6-(2-тетрагідрофуран-2-ілетокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

N-{[3-хлор-4-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]феніл]сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

N-{[5-хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-{[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-ціано-6-(2-тетрагідро-2H-піран-4-ілетокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід;

і їх терапевтично прийнятні солі, проліки, солі проліків і метаболіти.

Фармацевтичні композиції, комбінаційна терапія, способи лікування і введення

Наступний варіант здійснення включає фармацевтичні композиції, які містять сполуку формули (I) і ексципієнт.

Наступний варіант здійснення включає способи лікування раку в ссавця, що включають введення йому терапевтично прийнятної кількості сполуки формули (I).

Наступний варіант здійснення включає способи лікування аутоімунного захворювання в ссавця, що включають введення йому терапевтично прийнятної кількості сполуки формули (I).

Наступний варіант здійснення належить до композицій для лікування захворювань, у ході яких експресуються антиапоптотичні білки Bcl-2, які включають ексципієнт і терапевтично

ефективну кількість сполуки формули (I).

Наступний варіант здійснення належить до способів лікування захворювань у пацієнта, при яких експресуються антиапоптотичні білки Bcl-2, при цьому вказані способи включають введення даному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

5 Наступний варіант здійснення належить до композицій для лікування раку сечового міхура, раку мозку, раку грудей, раку кісткового мозку, раку шийки матки, хронічного лімфолейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфоми, злоякісних лімфоїдних новоутворень Т-клітинної або В-клітинної природи, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, раку порожнини рота, раку яєчника, недрібноклітинного раку легень, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легень або раку селезінки, що включає ексципієнт і терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I).

10 Наступний варіант здійснення належить до способів лікування раку сечового міхура, раку мозку, раку грудей, раку кісткового мозку, раку шийки матки, хронічного лімфолейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфоми, злоякісних лімфоїдних новоутворень Т-клітинної або В-клітинної природи, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, раку порожнини рота, раку яєчника, недрібноклітинного раку легень, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легень або раку селезінки в пацієнта, при цьому вказані способи включають введення даному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

20 Наступний варіант здійснення належить до композицій для лікування захворювань, у ході яких експресуються антиапоптотичні білки Bcl-2, що включають ексципієнт і терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) і терапевтично ефективну кількість одного додаткового терапевтичного агента або декількох додаткових терапевтичних агентів.

25 Наступний варіант здійснення належить до способів лікування захворювання в пацієнта, у ході якого експресуються антиапоптотичні білки Bcl-2, при цьому вказані способи включають введення даному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) і терапевтично ефективної кількості одного додаткового терапевтичного агента або декількох додаткових терапевтичних агентів.

30 Наступний варіант здійснення належить до композицій для лікування раку сечового міхура, раку мозку, раку грудей, раку кісткового мозку, раку шийки матки, хронічного лімфолейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфоми, злоякісних лімфоїдних новоутворень Т-клітинної або В-клітинної природи, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, раку порожнини рота, раку яєчника, недрібноклітинного раку легень, хронічного лімфоцитарного лейкозу, мієломи, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легень або раку селезінки в пацієнта, що включають ексципієнт і терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) і терапевтично ефективну кількість одного додаткового терапевтичного агента або декількох додаткових терапевтичних агентів.

35 Наступний варіант здійснення належить до способів лікування раку сечового міхура, раку мозку, раку грудей, раку кісткового мозку, раку шийки матки, хронічного лімфолейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфоми, злоякісних лімфоїдних новоутворень Т-клітинної або В-клітинної природи, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, раку порожнини рота, раку яєчника, недрібноклітинного раку легень, хронічного лімфоцитарного лейкозу, мієломи, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легень або раку селезінки в пацієнта, при цьому вказані способи включають введення даному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) і терапевтично ефективної кількості одного додаткового терапевтичного агента або декількох додаткових терапевтичних агентів.

40 Метаболіти сполук формули (I), що утворюються в результаті метаболічних процесів, які протікають *in vitro* або *in vivo*, також можуть використовуватися для лікування захворювань, пов'язаних з антиапоптотичним білком Bcl-2.

45 Деякі сполуки-попередники, які можуть метаболізуватися *in vitro* або *in vivo* з утворенням сполук формули (I), також можуть використовуватися для лікування захворювань, пов'язаних з експресією антиапоптотичного білка Bcl-2.

50 Сполуки формули (I) можуть існувати у вигляді солей приєднання кислоти, солей приєднання підстави або цвітер-іонів. Солі даних сполук одержують у процесі виділення або після очищення сполук. Солі приєднання кислоти даних сполук являють собою солі, отримані реакцією даних сполук з кислотою. Наприклад, ацетатна, адипатна, альгінатна, гідрокарбонатна, цитратна, аспартатна, бензоатна, бензолсульфонатна, гідросульфатна, бутиратна, камфоратна, камфорсульфонатна, диглюконатна, форміатна, фумаратна,

гліцерофосфатна, глутаматна, гемісульфатна, гептаноатна, гексаноатна, гідрохлоридна, гідробромідна, гідройодидна, лактобіонатна, лактатна, малеатна, мезитиленсульфонатна, метансульфонатна, нафталінсульфонатна, нікотинатна, оксалатна, памоатна, пектинатна, персульфатна, фосфатна, пікратна, пропіонатна, сукцинатна, тартратна, тіоціанатна, трихлорацетатна, трифторацетатна, пара-толуолсульфонатна й ундеканоатна солі даних сполук і їх проліків розглядаються як включені в даний винахід. Солі приєднання основи даних сполук являють собою солі, отримані реакцією даних сполук з гідроксидом, карбонатом або гідрокарбонатом таких катіонів, як літій, натрій, калій, кальцій і магній.

Сполуки формули (I) можна вводити, наприклад, букально, офтальмологічно, перорально, осмотично, парентерально (внутрішньовм'язово, внутрішньоочеревинно, внутрішньостернально, внутрішньовенно, підшкірно), ректально, місцево, черезшкірно або вагінально.

Терапевтично ефективні кількості сполук формули (I) залежать від реципієнта, що одержує лікування, що підлягає лікуванню порушення і його тяжкості, композиції, що містить сполуку, часу введення, шляху введення, тривалості лікування, ефективності сполуки, швидкості її кліренсу, і чи вводиться разом з нею інший лікарський або засіб ні. Кількість сполуки даного винаходу, що має формулу (I), використовується для одержання композиції, призначеної для добового введення пацієнту у вигляді разової дози або роздільних доз, складає від близько 0,03 до близько 200 мг/кг маси тіла. У композиціях разових доз містяться дані кількості або комбінації їхніх дільників.

Сполуки формули (I) можна вводити з ексципієнтом або без нього. Ексципієнти включають, наприклад, інкапсулюючі речовини або добавки, такі як прискорювачі абсорбції, антиоксиданти, зв'язувальні речовини, буферні агенти, агенти покриття, забарвлюючі речовини, розріджувачі, дезінтегруючі агенти, емульгатори, розширювачі, наповнювачі, смакові речовини, зволожувачі, змашувальні речовини, ароматизуючі речовини, консерванти, гази-носії, вивільняючі агенти, стерилізатори, підсолоджувачі, солюбілізатори, зволожувальні речовини і їхні суміші.

Ексципієнти для одержання композицій, що містять сполуку формули (I), призначених для перорального введення у вигляді твердої дозованої форми, включають, наприклад, агар, альгінову кислоту, гідроксид алюмінію, бензиловий спирт, бензилбензоат, 1,3-бутиленгліколь, карбомери, рицинову олію, ацетат целюлози, масло какао, кукурудзяний крохмаль, олію насіння бавовнику, кросповідон, дигліцериди, етанол, етилцелюлозу, етиллаурат, етилолеат, складні ефіри жирних кислот, желатин, олію зародків пшениці, глюкозу, гліцерин, арахісову олію, гідроксипропілметилцелюлозу, ізопропанол, ізотонічний фізіологічний розчин, лактозу, гідроксид магнію, стеарат магнію, солод, маніт, моногліцериди, маслинову олію, арахісове масло, фосфатні солі калію, картопляний крохмаль, повідон, пропіленгліколь, розчин Рінгера, сафлорову олію, кунжутну олію, натрій-карбоксиметилцелюлозу, фосфатні солі натрію, лаурилсульфат натрію, сорбіт натрію, соєва олія, стеаринові кислоти, стеарилфумарат, сахарозу, поверхнево-активні речовини, тальк, трагакант, тетрагідрофурфуриловий спирт, тригліцериди, воду і їхні суміші. Ексципієнти для одержання композицій, що містять сполуку даного винаходу, що має формулу (I), призначених для офтальмологічного або перорального введення у вигляді рідких дозованих форм, включають, наприклад, 1,3-бутиленгліколь, рицинову олію, кукурудзяну олію, олію насіння бавовнику, етанол, складні ефіри сорбітану і жирних кислот, олію зародків пшениці, арахісове масло, гліцерин, ізопропанол, маслинову олію, поліетиленгліколі, пропіленгліколь, кунжутну олію, воду і їхні суміші. Ексципієнти для одержання композицій, що містять сполуку даного винаходу, що має формулу (I), призначених для осмотичного введення, включають наприклад, хлорфторвуглеводні, етанол, воду і їхні суміші. Ексципієнти для одержання композицій, що містять сполуку даного винаходу, що має формулу (I), призначених для парентерального введення, включають, наприклад, 1,3-бутандіол, рицинову олію, кукурудзяну олію, олію насіння бавовнику, декстрозу, олію зародків пшениці, арахісове масло (groundnut), ліпосоми, олеїнову кислоту, маслинову олію, арахісове олію (peanut), розчин Рінгера, сафлорову олію, соєву олію, U.S.P. або ізотонічний розчин хлориду натрію, воду і їхні суміші. Ексципієнти для одержання композицій, що містять сполуку даного винаходу, що має формулу (I), призначених для ректального або вагінального введення, включають наприклад, масло какао, поліетиленгліколь, віск і їхні суміші.

Передбачається, що сполуки формули (I) будуть застосовні при використанні їх з алкілюючими агентами, інгібіторами ангиогенезу, антитілами, антиметаболітами, антимітотичними агентами, антипроліферативними агентами, протівірусними агентами, інгібіторами аурога-кінази, іншими інгібіторами промоторів апоптозу (наприклад, Bcl-xL, Bcl-w і Bfl-1), активаторами шляху рецепторів смерті, інгібіторами Bcr-Abl кінази, BITE-антитілами (Bi-специфічний активатор T-клітин), кон'югатами антитіло-лікарський препарат, модифікаторами

біологічної відповіді, інгібіторами цикліназалежної кінази, інгібіторами клітинного циклу, інгібіторами циклооксигенази-2, DVD, інгібіторами рецептора гомолога онкогену вірусу лейкемії (ErbB2), інгібіторами фактора росту, інгібіторами білків теплового шоку (HSP-90), інгібіторами деацетилази гістонів (HDAC), гормональними видами терапії, імунологічними препаратами, інгібіторами інгібіторів білків апоптозу (IAP), інтеркалюючими антибіотиками, інгібіторами кінази, інгібіторами кінезинів, інгібіторами Jak2, інгібіторами мішені рапаміцину в ссавців, мікро-РНК, інгібіторами мітоген-активованої позаклітинної сигнал-регульованої кінази, полівалентні зв'язувальні білки, нестероїдні протизапальні лікарські засоби (NSAID), інгібіторами поли АДФ(аденозиндифосфат)рибоза полімерази (PARP), платинові хіміотерапевтичні препарати, інгібіторами polo-подібної кінази (Plk), інгібіторами фосфоінозитид-3-кіназ (PI3K), інгібіторами протеосом, аналогами пурину, аналогами піримідину, інгібіторами рецепторів тирозинкінази, рослинними алкалоїдами ретиноїдами/дельтоїдами, малими інгібуючими рибонуклеїновими кислотами (siРНК), інгібіторами топоізомерази, інгібіторами убіквітинлігази і т. п., і в сполученні з одним або більше з числа даних агентів.

ВіТЕ антитіла являють собою бі-специфічні антитіла, що направляють Т-клітини атакувати ракові клітини шляхом одночасного зв'язування двох клітин. Потім Т-клітина атакує ракову клітину-мішень. Приклади ВіТЕ антитіл являють собою адекватумумаб (Micromet MT201), блінатумумаб (Micromet MT103) і т. п. Не обмежуючись теорією, один з механізмів, по якому Т-клітини викликають апоптоз ракової клітини-мішені, полягає в екзоцитозі цитолітичних гранулярних компонентів, що включають перфорин і гранзим В. У цьому відношенні було показано, що Bcl-2 послаблює викликання апоптозу як перфорином, так і гранзимом В. Ці дані дозволяють припустити, що інгібування Bcl-2 могло б підсилити цитотоксичні ефекти, які викликаються Т-клітинами, націленими на ракові клітини (V.R. Sutton, D.L. Vaux and J.A. Trapani, J. of Immunology 1997, 158 (12), 5783).

SiРНК являють собою молекули з ендегенними РНК основами або хімічно модифіковані нуклеотиди. Ці модифікації не знищують клітинну активність, але, навпаки, додають підвищеної стійкості і/або підвищеної клітинної ефективності. Приклади хімічних модифікацій включають тіофосфатні групи, 2'-дезоксинуклеотид, 2'-ОСН<sub>3</sub>-вмісні рибонуклеотиди, 2'-F-рибонуклеотиди, 2'-метоксіетилрибонуклеотиди, їхні сполучення і т. п. SiРНК можуть мати змінювані довжину (наприклад, 10-200 п.о.) і структури (наприклад, шпильки, одиничний/подвійний ланцюги, петлі, одноланцюжкові розриви/гепи, помилкові спарювання) і обробляються в клітинах, приводячи до слайсингу активних генів. Дволанцюжкова siРНК (dsРНК) може мати та ж кількість нуклеотидів у кожному ланцюзі (тупі кінці) або асиметричні кінці (виступаючі). Виступання 1-2 нуклеотидів може мати місце в смисловому і/або антисмисловому ланцюзі, а також знаходитися в 5'- і/або 3'-кінцях даного ланцюга. Наприклад, було показано, що націлювання siРНК на Mcl-1 підвищує активність АВТ-263 (тобто N-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)-4-(((1R)-3-(морфолін-4-іл)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно)-3-((трифторметил)сульфоніл)бензолсульфонамід) або АВТ-737 (тобто N-(4-(4-((4'-хлор(1,1'-дифеніл)-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-((фенілсульфоніл)метил)пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід) у клітинних лініях множинної пухлини (Tse et al., Cancer Research 2008, 68(9), 3421 і приведені там посилання).

Полівалентні зв'язувальні білки являють собою білки, що містять два або більше антигензв'язувальних сайтів. Полівалентні зв'язувальні білки створюють так, щоб у них було три або більше антигензв'язувальних сайтів, і, як правило, вони не є існуючими в природі антитілами. Термін "поліспецифічний зв'язувальний білок" означає зв'язувальний білок, здатний до зв'язування двох або більше зв'язаних або не зв'язаних мішеней. Зв'язувальні білки з подвійним варіабельним доменом (DVD) являють собою чотиривалентні або полівалентні зв'язувальні білки, що містять два або більше антигензв'язувальних сайтів. Подібні DVD можуть бути моноспецифічними (тобто здатними до зв'язування одного антигену) або поліспецифічними (тобто здатними до зв'язування двох або більше антигенів). DVD зв'язувальні білки, що містять два DVD поліпептиди з важким ланцюгом і два DVD поліпептиди з легким ланцюгом, називають DVD Ig. Кожна половина DVD Ig містить DVD поліпептид з важким ланцюгом, DVD поліпептид з легким ланцюгом і два антигензв'язувальних сайти. Кожен антигензв'язувальний сайт включає варіабельний домен з важким ланцюгом і варіабельний домен з легким ланцюгом, що містять у сумі 6 CDR, що беруть участь у зв'язуванні антигену, на антигензв'язувальний сайт. Поліспецифічні DVD включають DVD зв'язувальні білки, що зв'язують DLL4 і VEGF або C-met і EGFR або ErbB3 і EGFR.

Алкілюючі агенти включають алтретамін, AMD-473, AP-5280, апазиквон, бендамустин, бросталіцин, бусульфан, карбоксон, кармустин (BCNU), хлорамбуцил, CLORETAZINE®

(ларомустин, VNP 40101M), циклофосфамід, декарбазин, естрамустин, фотемустин, глусфосфамід, іфосфамід, KW-2170, ломустин (CCNU), мафосфамід, мелфалан, мітобронітол, мітолактол, німустин, N-оксид азотистого іприту, ранімусти́н, темозоломид, тіотепа, TREANDA® (бендамустин), треосульфат, рофосфамід і т. п.

Інгібітори ангіогенезу включають інгібітори ендотелійсPECIFICИЧНИХ рецепторних тирозинкіназ (Tie-2), інгібітори епідермального фактора росту (EGFR), інгібітори інсулінового фактора росту (IGFR-2), інгібітори матриксних металопротеїназ-2 (MMP-2), інгібітори матриксних металопротеїназ-9 (MMP-9), інгібітори рецептора тромбоцитарного фактора росту (PDGFR), аналоги тромбоспондину, інгібітори рецепторів тирозинкінази фактора росту ендотелію судин (VEGFR) і т. п.

Антиметаболіти включають ALIMTA® (пеметрексед динатрію, LY231514, MTA), 5-азацитидин, XELODA® (капецитабін), кармофур, LEUSTAT® (кладрибін), клофарабін, цитарабін, окфосфат цитарабіна, арабінозид цитозину, децитабін, дефероксамін, доксифлуридин, ефлорнітин, EICAR (5-етиніл-1-(D-рибофуранозилімідазол-4-карбоксамід), еноцитабін, етинілцитидин, флударабін, 5-фторурацил або окремо в сполученні з лейковорином, GEMZAR® (гемцитабін), гідроксисечовина, ALKERAN® (мелфалан), меркаптопурин, 6-меркаптопуринрибозид, метотрексат, мікофенольна кислота, неларабін, нолатрексед, окфосфат, пелитрексол, пентостатин, ралтитрексед, рибавірин, триапин, триметрексед, S-1, тіазофури́н, тегафур, TS-1, відарабін, UFT і т. п.

Противірусні засоби включають ритонаві́р, гідроксихлорокін і т. п.

Інгібітори Aurora-кінази включають ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, інгібітори, специфічні до Aurora A-кінази, інгібітори, специфічні до Aurora B-кінази, інгібітори рап-Aurora-кінази і т. п.

Інгібітори білків Bcl-2 включають AT-101 ((-)госсипол), GENASENSE® (G3139 або облімерсен (антисмисловий олігонуклеотид, що має мішенню Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-хлор(1,1'-дифеніл)-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід) (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)-4-(((1R)-3-(морфолін-4-іл)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно)-3-((трифторметил)сульфоніл)бензолсульфонамід (ABT-263), GX-070 (обатоклак) і т. п.

Інгібітори Bcr-Abl кінази включають DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (іматині́б) і т. п.

Інгібітори CDK включають AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, флавопіридол, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, селіциклі́б (CYC-202, R-роскові́тин), ZK-304709 і т. п.

Інгібітори COX-2 включають ABT-963, ARCOXIA® (еторикокси́б), BEXTRA® (валдекокси́б), BMS347070, CELEBREX® (целекокси́б), COX-189 (луміракокси́б), CT-3, DERAMAXX® (деракокси́б), JTE-522, 4-метил-2-(3,4-диметилфеніл)-1-(4-сульфамойлфеніл-1H-пірро́л), MK-663 (еторикокси́б), NS-398, парекокси́б, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (рофекокси́б) і т. п.

Інгібітори EGRF включають ABX-EGF, анти-EGFR імуноліпосоми, EGF-вакцину, EMD-7200, ERBITUX® (цетуксима́б), HR3, антитіла IgA, IRESSA® (гефитині́б), TARCEVA® (ерлотині́б або OSI-774), TP-38, білок злиття EGFR, TYKERB® (лапатині́б) і т. п.

Інгібітори рецептора ErbB2 включають CP-724-714, CI-1033 (канертині́б), HERCEPTIN® (трастузума́б), TYKERB® (лапатині́б), OMNITARG® (2C4, петузума́б), TAK-165, GW-572016 (іонафарні́б), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (HER2 вакцина), APC-8024 (HER2 вакцина), диспецифі́чне анти-HER/2neu антитіло, B7.her2Ig3, трифункціона́льні диспецифі́чні AS HER2 антитіла, mAB AR-209, mAB 2B-1 і т. п.

Інгібітори деацетилази гістонів включають депсипепти́д, LAQ-824, MS-275, трапоксин, субероїланілідгідроксамову кислоту (SAHA), TSA, вальпроєву кислоту і т. п.

Інгібітори HSP-90 включають 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, гелданами́цин, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (людське рекомбінантне антитіло до HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, радицико́л, SNX-2112, STA-9090 VER49009 і т. п.

Інгібітори інгібіторів білків апоптозу включають HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 і т. п.

Кон'югати антитіл-лікарський препарат включають анти-CD22-MC-MMAF, анти-CD22-MC-MMAE, анти-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am, SGN-35, SGN-75 і т. п.

Активатори шляху рецепторів смерті включають TRAIL, антитіла або інші агенти, що мають мішенню TRAIL або рецептори смерті (наприклад, DR4 або DR5), такі, як апома́б, конатумума́б, ETR<sup>2</sup>-ST01, GDC0145 (лексатумума́б), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 і трастузума́б.

Інгібітори кінезину включають інгібітори Eg5, такі, як AZD4877, ARRY-520, інгібітори CENPE, такі, як GSK923295A і т. п.

Інгібітори JAK-2 включають CEP-701 (лезауртиніб), XL019 і INCB018424 і т. п.

Інгібітори MEK включають ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059 і т. п.

5 Інгібітори mTOR включають AP-23573, CCI-779, еверолімус, RAD-001, рапаміцин, темзіролімус, АТФ-конкурентні інгібітори TORC1/TORC2, включаючи PI-103, PP242, PP30, Torin 1 і т. п.

10 Нестероїдні протизапальні лікарські препарати включають AMIGESIC® (салсалат), DOLOBID® (дифлунізал), MOTRIN® (ібупрофен), ORUDIS® (кетопрофен), RELAFEN® (набуметон), FELDENE® (піроксикам), ібупрофен крем, ALEVE® (напроксен) і NAPROSYN® (напроксен), VOLTAREN® (диклофенак), INDOCIN® (індометацин), CLINORIL® (суліндак), TOLECTIN® (толметин), LODINE® (етодолак), TORADOL® (кеторолак), DAYPRO® (оксапрозин) і т. п.

15 Інгібітори PDGFR включають C-451, CP-673, CP-868596 і т. п. Платинові хіміотерапевтичні препарати включають цисплатин, ELOXATIN® (оксалиплатин), ептаплатин, лобаплатин, недаплатин, PARAPLATIN® (карбоплатин), сатраплатин, пикоплатин і т. п.

Інгібітори Polo-подібної кінази включають BI-2536 і т. п.

Інгібітори фосфоинозитид-3-кіназ (PI3K) включають вортманін, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 і т. п.

20 Аналоги тромбоспондину включають ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 і т. п.

Інгібітори VEGFR включають AVASTIN® (бевацизумаб), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (рибозим, який інгібує ангиогенез (Ribosyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) and Chiron, (Emeryville, CA)), акситиніб (AG-13736), AZD-2171, CP-547632, IM-862, MACUGEN (негаптаміб), NEXAVAR® (сорафеніб, BAY43-9006), пазораніб (GW-786034), ваталаніб (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (сунитиніб, SU-11248), пастка VEGF, ZACTIMA™ (вандетаніб, ZD-6474), GA101, офатумумаб, ABT-806 (mAb-806), ErbB3 специфічні антитіла, BSG2 специфічні антитіла, DLL4 специфічні антитіла і C-met специфічні антитіла і т. п.

30 Антибіотики включають інтеркалюючі антибіотики акларубіцин, актиноміцин D, амрубіцин, анаміцин, адріаміцин, BLENOXANE® (блеоміцин), даунорубіцин, CAELYX® або MYOCET® (ліпосомальний доксорубіцин), елзамітруцин, епірубіцин, гларубіцин, ZAVEDOS® (ідарубіцин), мітоміцин C, неморубіцин, неокарциностантин, пепломіцин, пірарубіцин, ребеккаміцин, стимуламер, стрептозоцин, VALSTAR® (валрубіцин), циностантин і т. п.

35 Інгібітори топоізомерази включають акларубіцин, 9-амінокамптотецин, амонафід, амсакрин, бекатекарин, белотекан, BN-80915, CAMPTOSAR® (гідрохлорид іринотекану), камптотецин, CARDIOXANE® (дексразоксин), дифломотекан, едотекарин, ELLENCE® або PHARMORUBICIN® (епірубіцин), етопозид, екзатекан, 10-гідроксикамптотецин, гіматекан, луртотекан, мітоксантрон, оратекан, пірарбуцин, піксантрон, рубітекан, собузоксан, SN-38, тафлупозид, топотекан і т. п.

40 Антитіла включають AVASTIN® (бевацизумаб), CD40-специфічні антитіла, chTNT-1/B, денозумаб, ERBITUX® (цетуксимаб), HUMAX-CD4® (заноліумаб), IGF1R-специфічні антитіла, лінтузумаб, PANOREX® (едреколомаб), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (ритуксимаб), тицілілумаб, трастузумаб, CD20 антитіла I і II типу і т. п.

45 Гормональні типи терапії включають ARIMIDEX® (анастрозол), AROMASIN® (ексеместан), арзоксифен, CASODEX® (бікалутамід), CETROTIDE® (цетрорелікс), дегарелікс, деслорелін, DESOPAN® (трилостан), дексаметазон, DROGENIL® (флутамід), EVISTA® (ралоксифен), AFEMA® (фадрозол), FARESTON® (тореміфен), FASLODEX® (фулвестрант), FEMARA® (летрозол), форместан, глюкокортикоїди, HECTOROL® (доксеркальциферол), RENAGEL® (севеламеркарбонат), лазофоксифен, лейпролідацетат, MEGACE® (мегестрол), MIFEPREX® (міфепристон), NILANDRON® (нілутамід), NOLVADEX® (тамоксифенцитрат), PLENAXIS® (абарелікс), преднізон, PROPECIA® (фінастерид), рилостан, SUPREFACT® (бузерелін), TRELSTAR® (рилізінг-фактор лютетінізуючого гормону (LHRH)), VANTAS® (імплант гістреліну), VETORYL® (трилостан або модростан), ZOLADEX® (фосрелін, госерелін) і т. п.

50 Дельтоїди і ретиноїди включають сеокальцитол (EB1089, CB1093), лексакальцитрол (KH1060), фенретинід, PANCRETIN® (аліпретиноїн), ATRAGEN® (ліпосомальний третиноїн), TARGRETIN® (бексаротен), LGD-1550 і т. п.

Інгібітори PARP включають ABT-888 (веліпаріб), олапаріб, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 і т. п.

Рослинні алкалоїди включають, але не обмежуються, вінкрістином, вінбластином, віндезином, вінорелбіном і т. п.

60 Протеасомальні інгібітори включають у себе VELCADE® (бортезомід), MG132, NPI-0052, PR-

171 і т. п.

Приклади імунологічних препаратів включають інтерферони й інші агенти, які підвищують імунітет. Інтерферони включають інтерферон альфа, інтерферон альфа-2a, інтерферон альфа-2b, інтерферон бета, інтерферон гама-1a, ACTIMMUNE® (інтерферон гама-1b) або інтерферон гама-n1, їх сполучення і т. п. Інші агенти включають ALFAFERON® (IFN-α), BAM-002 (оксинений глутатіон), BEROMUN® (тазонермін), BEXXAR® (тозитумомаб), CAMPATH® (алемтузумаб), CTLA4 (цитотоксичний лімфоцитний антиген 4), декарбазин, данілейкін, епратузумаб, GRANOCYTE® (ленограстим), лентинан, лейкоцитарний альфа інтерферон, іміквімод, MDX-010 (анти-CTLA-4), меланомна вакцина, мітумомаб, молграмостин, MYLOTARG® (гемтузумаб озогаміцин), NEUPROGEN® (філграстим), OncoVAC-CL, OVAREX® (ореговомаб), пентумомаб (Y-muHMF1), PROVENGE® (сипулейцель-т), саргарамостим, сизофілан, тецелейкін, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), убенімекс, VIRULIZIN® (імунотерапевтичний препарат, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Specific Substance of Maruyama (SSM)), WF-10 (тетрахлордекаоксид (TCDO)), PROLEUKIN® (алдеслейкін), ZADAXIN® (тималфазин), ZENAPAX® (даклизумаб), ZEVALIN® (90Y-ібритумомаб тіуксетан) і т. п.

Модифікатори біологічної відповіді включають агенти, які модифікують механізми захисту живих організмів або біологічні відповіді, такі як виживання, ріст або диференціацію клітин тканин, що направляють їх до володіння протипухлинною активністю, і включають крестин, лентинан, сизофілан, піцибаніл PF-3512676 (CpG-8954), убенімекс і т. п.

Аналогії піримідину включають цитарабін (ара С або арабінозид С), цитозинарабінозид, доксифлуридин, FLUDARA® (флударабін), 5-FU (5-фторурацил), флоксуридин, GEMZAR® (гемцитабін), TOMUDEX® (ратитрексед), TROXATYL® (триацетилюридинтроксацитабін) і т. п.

Аналоги пурину включають LANVIS® (тіогуанін) і PURI-NETHOL® (меркаптопурин).

Антимітотичні агенти включають батабулін, епотилон D (KOS-862), N-(2-((4-гідроксифеніл)аміно)піридин-3-іл)-4-метоксибензолсульфонамід, іксабепілон (BMS-247550), паклітаксел, TAXOTERE® (доцетаксел), PNU100940 (109881), патупілон, XRP-9881 (ларотаксел), вінфлунін, ZK-EPO (синтетичний епілон) і т. п.

Інгібітори убіквітин лігази включають інгібітори MDM2, такі, як нутліни, інгібітори NEDD8, такі, як MLN4924 і т. п.

Сполеку даного винаходу можна також використовувати як радіосенсибілізуючі речовини, які підвищують ефективність радіотерапії. Приклади радіотерапії включають зовнішню радіотерапію, дистанційну радіотерапію, близькофокусну радіотерапію і радіотерапію з відкритими і закритими джерелами випромінювання і т. п.

Крім того, сполуки формули (I) можна комбінувати з іншими хіміотерапевтичними засобами, такими, як ABRAXANE® (ABI-007), ABT-100 (інгібітор фарнезил трансферази), ADVEXIN® (вакцина Ad5CMV-p53), ALTOCOR® або MEVACOR® (ловастатин), AMPLIGEN® (полі I: полі C12U, синтетична РНК), APTOSYN® (ексизулінд), AREDIA® (памідронова кислота), арглабін, L-аспарагіназа, атаместан (1-метил-3,17-діон-андроста-1,4-дієн), AVAGE® (тазаротен), AVE-8062 (похідна комбреастатину), BEC2 (мітумомаб), кахектин або кахексин (фактор некрозу пухлин), канваксин (вакцина), CEAVAC® (ракова вакцина), CELEUK® (целмолейкін), CEPLINE® (дигідрохлорид гістаміну), CERVARIX® (вакцина проти вірусу папіломи людини), CHOP® (C: CYTOXAN® (циклофосфамід); H: ADRIAMYCIN® (гідроксидоксорибіцин); O: вінкрестин (ONCOVIN®); P: преднізон), CYPAT® (ципротеронацетат), комбрестатин A4P, DAB(389)EGF (каталітичний і транслокаційний домен дифтеріїного токсину, з'єднаний з людським епідермальним фактором росту через His-Ala лінкер) або TransMID-107R™ (дифтеріїні токсини), дакарбазин, дактиноміцин, 5,6-диметилксантенон-4-оцтова кислота (DMXAA), енілурацил, EVIZON™ (пактат скваламіну), DIMERICINE® (T4N5 ліпосомальний лосьйон), дискодермолід, DX-8951f (екзатеканмезилат), ензастаурин, EPO906 (епітилон B), GARDASIL® (квадривалентна рекомбінантна вакцина проти вірусу папіломи людини (типи 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (гангліозидна кон'югатна вакцина), GVAX® (вакцина проти раку передміхурової залози), галофуніон, гістерелін, гідроксикарбамід, ібандроновна кислота, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (цинтретекін безудотокс), екзотоксин IL-13-псевдомонас, інтерферон-α, інтерферон-γ, JUNOVAN™ або MEPACT™ (міфамуртид), лонафарніб, 5,10-метилентетрагідрофолат, мілтефозин (гексадецилфосфохолін), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (триметрексатглюкуронат), NIPENT® (пентостатин), ONCONASE® (фермент рибонуклеази), ONCOPHAGE® (вакцина для лікування меланоми), ONCOVAX® (вакцина IL-2), ORATHECIN™ (рубітекан), OSIDEM® (лікарський препарат із клітин на основі антитіл), OVAREX® Mab (моноклональне антитіло миші), паклітаксел, PANDIMEX™ (аглікони сапонінів з женьшенем, що включають 20(S)протопанаксادیол (aPPD) і 20(S)протопанаксатриол (aPPT)), панітумумаб, PANYAC®-VF (вакцина проти раку, яка



проходить клінічне випробування), пегаспаргаза, ПЕГ інтерферон А, феноксодіол, прокарбазин, ребимастат, REMOVAB® (катумаксомаб), REVLIMID® (леналідомід), RSR13 (ефапроксирал), SOMATULINE® LA (панреотид), SORIATANE® (ацитретин), стауроспорин (стауроспори Streptomyces), талабостат (PT100), TARGRETIN® (бексаротен), TAXOPREXIN® (DNA-паклітаксел), TELCYTA® (канфосфамід, TLK286), теміліфен, TEMODAR® (темозоломід), тесміліфен, талідомід, THERATOPE® (STn-KLH), тимітад (дигідрохлорид 2-аміно-3,4-дигідро-6-метил-4-оксо-5-(4-пиридилтіо)хіназоліну), TNFERADE™ (аденовектор: носій ДНК, що містить ген для фактора-α некрозу пухлини), TRACLEER® або ZAVESCA® (бозентан), третиноїн (ретин-а), тетрандрин, TRISENOX® (триоксид миш'яку), VIRULIZIN®, україн (похідне алкалоїдів з рослини чистотілу великого), вітаксин (анти-альфабета3 антитіло), XCYTRIN® (мотексафін гадолінію), XINLAY® (атрасентан), XYOTAX™ (паклітаксел поліглумекс), YONDELIS® (трабектедин), ZD-6126, ZINECARD® (дексразоксан), ZOMETA® (золендроновна кислота), зорубіцин і т. п.

#### Дані

Визначення застосовності сполук формули I як зв'язуючих і інгібіторів антиапоптотичних білків Bcl-2 і Bcl-xL проводили з використанням аналізу резонансного перенесення енергії флуоресценції з розрізненням по часу (TR-FRET). Антитіло Tb-анти-GST придбавали в Invitrogen (каталог № PV4216).

#### Пілотний синтез

Усі використані реагенти одержували від виробника, якщо не вказано інакше. Реагенти пептидного синтезу, включаючи діізопропілетиламін (DIEA), хлористий метилен (DCM), N-метилпіролідон (NMP), гексафторфосфат 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію (HBTU), N-гідроксибензотриазол (HOBT) і піперидин одержували від Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA або American Bioanalytical, Natick, MA. Попередньо заповнені касети з 9-флуоренілметоксикарбоніл (Fmoc)-амінокислотами (Fmoc)-амінокислотами (Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH) одержували від Anaspec, San Jose, CA. Смолу для синтезу пептиду (Fmoc-Rink амідний MBHA полімер) і Fmoc-Lys(Mtt)-OH одержували від Novabiochem, San Diego, CA, 6-карбоксифлуоресцеїнсукцинімідоловий ефір (6-FAM-NHS) у вигляді індивідуального ізомеру одержували від Anaspec. Трифтороцтову кислоту (ТФО) одержували від Oakwood Products, West Columbia, SC. Тіоанізол, фенол, триізопропілсилан (TIS), 3,6-діокса-1,8-октандіол (DODT) і ізопропанол одержували від Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. Мас-спектри з матрично-активованою лазерною десорбцією/іонізацією (MALDI-MS) реєстрували на Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS). Мас-спектри з іонізацією методом електроспрею (ESI-MS) реєстрували на Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) у режимі детектування як позитивних, так і негативних іонів.

#### Загальна методика твердофазного пептидного синтезу (SPPS)

Білки синтезували з використанням, здебільшого, 250 мкмоль попередньо заповненої смолою Ванга/посудини на пептидному синтезаторі ABI 433A з використанням циклів сполучення Fastmoc на шкалі 250 мкмоль. Попередньо заповнені патрони, що містять 1 ммоль стандартних Fmoc-амінокислот, за винятком положення приєднання флуорофору, де 1 ммоль Fmoc-Lys(Mtt)-OH вміщували в патрон, використовували при моніторингу зворотного зв'язку провідності. N-термінальне ацетилювання здійснювали з використанням 1 ммоль оцтової кислоти в патроні в стандартних умовах сполучення.

#### Видалення 4-метилтритил (Mtt) з лізину

Смолу із синтезатора тричі промивали хлористим метиленом (дихлорметаном) і зберігали в сухому стані. 150 мл суміші 95:4:1 хлористого метилену:триізопропілсилану:трифтороцтової кислоти пропускали через шар смоли протягом 30 хвилин. Колір суміші змінювався на темно-жовтий, потім знебарвлювався до блідо-жовтого. Через шар пропускали 100 мл ДМФА протягом 15 хвилин. Після цього смолу тричі промивали ДМФА і фільтрували. У тестах з ніггідрином виявлявся інтенсивний сигнал первинного аміну.

#### Введення в смолу мітки 6-карбоксифлуоресцеїн-NHS (6-FAM-NHS)

Смолу обробляли 2 еквівалентами 6-FAM-NHS у 1 % DIEA/ДМФА і перемішували або струшували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. По завершенні смолу фільтрували, тричі промивали ДМФА, тричі (1 % DCM і 1 % метанолу) і сушили, одержуючи смолу жовтогогарячого кольору, що давала негативний результат у ніггідриновій реакції.

#### Загальна методика розщеплення і зняття захисту зі зв'язаного зі смолою білка

Білки відщеплювали від смоли струшуванням протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища в розщеплювальній суміші, яка складається з 80 % ТФО, 5 % води,

5 % тіоанізолу, 5 % фенолу, 2,5 % TIS і 2,5 % EDT (1 мл/0,1 г смоли). Смоли видаляли фільтруванням і двічі промивали ТФО. ТФО випарювали з фільтратів і осаджували продукт ефіром (10 мл/0,1 г смоли), виділяли центрифугуванням, двічі промивали ефіром (10 мл/0,1 г смоли) і сушили, одержуючи сирий білок.

#### 5 Загальна методика очищення білків

Сирий білок очищали на препаративній системі BEPX Gilson із програмним забезпеченням аналізу Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) на радіальній компресійній колонці, що містить два сегменти 20×100 мм, заповнені Delta-Pak™ C18 15 мкм частинками з розміром пор 100Å, і елюювали одним з перерахованих нижче градієнтних способів. За одне введення очищали від одного до двох мілілітрів розчину сирого білка (10 мг/мл у суміші 90 % ДМСО/вода). Піки, що містять продукт(и) з кожного досліду, об'єднували і ліофілізували. Усі препаративні досліди проводили при 20 мл/хв із елюентами у вигляді буфера А: 0,1 % ТФО-вода і буфери В: ацетонітрил.

#### Загальна методика для аналітичної BEPX

15 Аналітичну BEPX проводили на системі серії Hewlett-Packard с детектором на діодній матриці і детектором флуоресценції Hewlett-Packard 1046A з функціонуванням програмного забезпечення HPLC 3D ChemStation версії A.03.04 (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA) на колонці YMC 4,6×250 мм, заповненій частинками ODS-AQ 5 мкм із розміром пор 120 Å і елюювали одним з перерахованих нижче градієнтних способів після попереднього встановлення рівноваги в стартових умовах протягом 7 хвилин. Елюенти являли собою буфер А: 0,1 % ТГФ - вода і буфер В: ацетонітрил. Швидкість потоку для всіх градієнтів складала 1 мл/хв.

F-Bak: білкова проба: ацетил--(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIIGDK(6-FAM)--(SEQ ID NO: 2) IRN-NH<sub>2</sub>

25 Fmoc-Rink-амідний MBHA полімер розширювали з використанням загальної методики пептидного синтезу, одержуючи захищений полімерзв'язаний білок (1,020 г). Mtt групу видаляли, вводили мітку 6-FAM-NHS і відщеплювали і знімали захист, як описано раніше, одержуючи сирий продукт у вигляді твердої речовини жовтогогарячого кольору (0,37 г). Даний продукт очищали методом ОФ-BEPX. Фракції протягом основного піка тестували методом аналітичної ОФ-BEPX, а чисті фракції виділяли і ліофілізували, при цьому головний пік надавав вказану в заголовку сполуку (0,0802 г) у вигляді твердої речовини жовтого кольору; MALDI-MS m/z=2137,1 ((M+H)<sup>+</sup>).

Альтернативний синтез пептидного зонда F-Bak: ацетил--(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIIGDK(6-FAM)--(SEQ ID NO: 2)INR-NH<sub>2</sub>

35 Захищений білок збирали на 0,25 ммоль Fmoc-Rink-амідний MBHA полімер (Novabiochem) на автоматичному пептидному синтезаторі Applied Biosystems 433A з функціонуванням циклів сполучення Fastmoc™ з використанням попередньо заповнених амінокислотних патронів, за винятком флуоресцеїн(6-FAM)-міченого лізину, для якого в патрон відважували 1 ммоль Fmoc-Lys(4-метилтретил). N-термінальну ацетильну групу вводили, вміщуючи в патрон 1 ммоль оцтової кислоти і проводячи сполучення, як описано вище. Селективне зняття 4-метилтретильної групи здійснювали дією розчину 95:4:1 DCM:TIS:TFA (об./об./об.), що пропускається через полімер протягом 15 хвилин з наступним гасінням за допомогою потоку диметилформаміду. Індивідуальний ізомер 6-карбоксифлуоресцеїн-NHS взаємодіяв з бічним ланцюгом лізину в 1 % DIEA у ДМФА і повноту протікання підтверджували нінгідриновою пробою. Білок відщеплювали від полімеру і знімали захист із бічних ланцюгів, обробляючи сумішшю 80:5:5:5:2,5:2,5 ТФО:вода:фенол:тіоанізол:триізопропілсилан:3,6-діокса:1,8-октандіол (об./об./об./об./об./об.), а сирий білок виділяли осадженням діетиловим ефіром. Сирий білок очищали високоефективною рідинною хроматографією зі оберненими фазами, а його чистоту й ідентичність підтверджували аналітичною високоефективною рідинною хроматографією з оберненими фазами і мас-спектрометрією з матрично-активованою лазерною десорбцією (m/z=2137,1 ((M+H)<sup>+</sup>).

#### Аналіз резонансного перенесення енергії флуоресценції розрізненням по часу (TR-FRET)

Здійснювали серійні розведення репрезентативних сполук у диметилсульфоксиді (ДМСО), починаючи з 50 мкМ (2× вихідна концентрація; 10 % ДМСО) і 10 мкл переносили в 384-ямковий планшет. Потім у кожен ямку додавали 10 мкл суміші білок/зонд/антитіло з кінцевими концентраціями, перерахованими в таблиці 1.

Таблиця 1

Білок, зонд і антитіло, використані для аналізу TR-FRET

Білок	Зонд	Білок (нМ)	Зонд (нМ)	Антитіло	Антитіло (нМ)
GST-Bcl-2	F-Bak (SEQ ID NO: 1) (GQVGRQLAIGDK (6-FAM) (SEQ ID NO: 2) INR-амід)	1	100	Tb-анти-GST	1
GST-Bcl-xL	F-Bak (SEQ ID NO: 1) (GQVGRQLAIGDK (6-FAM) (SEQ ID NO: 2) INR-амід)	1	100	Tb-анти-GST	1

6-FAM=6-карбоксифлуоресцеїн, Tb=тербій, GST=глутатіон S-трансфераза

Після цього зразки перемішували в шейкері протягом 1 хвилини і інкубували ще протягом 3 годин при кімнатній температурі. Для кожного аналізу зонд/антитіло і білок/зонд/антитіло включали в кожен планшет для аналізу як позитивний і негативний контроль, відповідно. Вимірювання флуоресценції проводили на приладі Envision (Perkin Elmer) з використанням фільтра збудження і фільтрів емісії 520/525 (F-Bak білок) і 495/510 нм (Tb-мічене антигістидинове антитіло).

Константи інгібування ( $K_i$ ) сполук відповідно до винаходу, і ABT-737, і співвідношення селективності зв'язування ( $Bcl-xL K_i/Bcl-2 K_i$ ) для кожного приведені в таблиці 2 далі. Константа інгібування ( $K_i$ ) являє собою константу дисоціації комплексу фермент-інгібітор або комплексу білок/низькомолекулярна сполука, де низькомолекулярна сполука інгібує зв'язування одного білка з іншим білком або пептидом. У тому випадку, коли  $K_i$  сполуки представлена у вигляді «>» (більше ніж) деякого чисельного значення, мається на увазі, що це означає, що величина спорідненості до зв'язування (наприклад, для Bcl-xL) більша меж визначення використаного аналізу. У тому випадку, коли співвідношення селективності зв'язування сполуки представлено у вигляді «>» (більше ніж) деякого чисельного значення, мається на увазі, що це означає, що селективність конкретної сполуки для Bcl-2 відносно Bcl-xL щонайменше більша вказаного числа. У тому випадку, коли  $K_i$  сполуки представлена у вигляді «<» (менше ніж) деякого чисельного значення, мається на увазі, що це означає, що величина спорідненості до зв'язування (наприклад, для Bcl-2) менша меж визначення використаного аналізу. Константи інгібування визначали з використанням рівняння Ванга (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).

Таблиця 2

Спорідненість зв'язування по TR-FRET

Приклад	Bcl-2 $K_i$ , (мкМ)	Bcl-X <sub>L</sub> $K_i$ (мкМ)	Співвідношення селективності зв'язування (Bcl-X <sub>L</sub> $K_i/Bcl-2 K_i$ )
ABT-737	0.000088	0.00008	0.9
1	0.006773	0.57833	85.4
18	0.000238	0.008131	34.2
19	0.000847	0.020027	23.6
20	0.002365	0.077593	32.8
21	0.005428	0.19038	35.1
22	0.006218	0.1253	20.2
23	0.006639	0.16782	25.3
24	0.000194	>0.66	>3402.1
25	0.00005	0.20519	4103.8
26	0.00014	>0.66	>4714.3
28	0.033705	>0.66	>19.6
29	0.011911	>0.66	>55.4
30	0.10292	>0.66	>6.4

Продовження таблиці 2

Приклад	Bcl-2 $K_i$ , (мкм)	Bcl- $X_L$ $K_i$ (мкм)	Співвідношення селективності зв'язування (Bcl- $X_L$ $K_i$ /Bcl-2 $K_i$ )
31	0.036614	>0.66	>18.0
32	0.061123	>0.66	>10.8
33	0.006684	0.33339	49.9
34	0.001986	0.088007	44.3
36	0.000796	0.008995	11.3
37	0.000464	0.044422	95.7
40	0.000534	>0.66	>1236.0
42	0.000048	0.003841	80
45	0.000828	>0.66	>797.1
46	0.000159	0.018958	119.2
47	0.00663	0.10428	15.7
50	0.000471	0.090073	191.2
51	0.000252	0.015646	62.1
52	0.000239	0.079805	333.9
53	0.000081	0.004845	59.8
54	0.000757	0.082015	108.3
55	0.000196	0.02488	126.9
56	0.000268	0.012924	48.2
57	0.000068	0.004674	68.7
58	0.001085	0.28807	265.5
59	0.000672	1.255	1867.6
60	0.01893	>0.66	>34.9
61	0.05221	>0.66	>12.6
62	0.003516	0.5711	162.4
64	0.000523	0.040334	77.1
65	0.004558	0.021805	4.8
67	0.28867	>0.66	>2.3
68	0.001227	0.013969	11.4
69	0.001245	0.092074	74
70	0.001192	0.074407	62.4
71	0.006233	>0.66	>105.9
72	0.003022	0.052359	17.3
73	0.001697	0.016885	9.9
74	0.00002	0.025249	1262.5
75	0.000125	0.10653	852.2
76	0.000051	0.003288	64.5
78	0.11251	>0.66	>5.9
79	0.00205	0.0972	47.4
85	0.000236	0.011521	48.8
86	0.000212	0.010522	49.6
87	0.000762	0.40679	533.8
88	0.000069	0.004642	67.3
89	0.000129	0.007453	57.8
90	0.002134	0.28384	133
91	0.000193	0.010191	52.8
92	0.004375	0.34857	79.7
93	0.000231	0.013861	60
94	0.00007	0.002317	33.1
95	0.00006	0.015699	261.7
96	0.000047	0.008781	186.8
97	0.000027	0.002611	96.7
98	0.000013	>0.66	>50769.2
99	0.00004	0.00553	138.3

Продовження таблиці 2

Приклад	Bcl-2 $K_i$ , (мкм)	Bcl- $X_L$ $K_i$ (мкм)	Співвідношення селективності зв'язування (Bcl- $X_L$ $K_i$ /Bcl-2 $K_i$ )
100	0.000116	0.008288	71.4
101	0.000092	0.011152	121.2
102	0.000035	0.002242	64.1
103	0.000056	0.11738	2096.1
104	0.000077	0.049106	637.7
105	0.00008	0.005016	62.7
107	0.002087	0.13041	62.5
108	0.002342	0.059639	25.5
109	0.000161	>0.66	>4099.4
114	0.000096	0.014325	149.2
115	0.000176	0.027527	156.4
116	0.000036	0.008305	230.7
117	0.002299	>0.66	>287.1
118	0.000769	>0.66	>858.3
119	0.000622	0.23029	370.2
120	0.000443	0.099593	224.8
121	0.000001	0.000388	388
122	0.000058	0.012144	209.4
123	0.000015	0.001372	91.5
124	0.000335	0.073725	220.1
125	0.000003	0.011637	3879
126	0.000012	0.1629	13575
127	0.000459	>0.66	>1437.9
128	0.000051	0.363	7117.6
129	0.000056	>0.66	>11785.7
130	0.00014	>0.66	>4714.3
131	0.000106	0.24297	2292.2
132	0.000553	0.31529	570.1
133	0.000009	0.000281	31.2
134	0.000052	0.01805	347.1
135	0.000008	0.006239	779.9
136	0.000259	0.061863	238.9
137	0.000305	0.015977	52.4
138	0.000009	0.005174	574.9
139	0.000101	0.010416	103.1
140	0.004726	>0.66	>139.7
141	0.000673	0.028642	42.6
142	0.003664	0.10184	27.8
143	0.002232	0.075383	33.8
144	0.053902	>0.66	>12.2
145	0.00003	0.012029	401
146	0.044184	>0.66	>14.9
147	0.000514	>0.66	>1284.0
148	0.00289	>0.66	>228.4
149	0.000265	>0.66	>2490.6
150	0.000014	0.009338	667
151	0.000162	>0.66	>4074.1
152	0.000026	0.000412	15.8
153	0.000265	0.093006	351
154	0.000133	0.005375	40.4
155	0.000484	0.037667	77.8
156	0.000116	0.006155	53.1
157	0.004454	>0.66	>148.2

Продовження таблиці 2

Приклад	Bcl-2 $K_i$ , (мкм)	Bcl- $X_L$ $K_i$ (мкм)	Співвідношення селективності зв'язування (Bcl- $X_L$ $K_i$ /Bcl-2 $K_i$ )
158	0.06478	>0.66	>10.2
161	0.00171	>0.66	>386.0
162	0.001348	0.16692	123.8
163	0.005616	>0.66	>117.5
164	0.000963	0.13795	143.3
165	0.000823	0.036585	44.5
166	0.000459	0.00327	7.1
169	0.00097	0.088637	91.4
170	0.000126	0.003802	30.2
171	0.002942	0.052053	17.7
172	0.002048	0.06569	32.1
173	0.000108	0.022102	204.6
174	0.000105	0.062087	591.3
175	0.0001	>0.660	>6600
176	0.00018	0.032	177.8
177	0.000165	0.132	799.7
178	0.000226	>0.660	>2915.8
179	0.000181	>0.660	>3642.4
180	0.000192	>0.660	>3438.6
181	0.000291	>0.660	>2271.9
182	0.000087	>0.660	>7595.8
183	0.000039	0.009428	240.5
184	0.000281	>0.660	>2345.3
185	0.000228	0.082582	361.5
186	0.00001	0.011199	1069.2
187	0.000329	>0.660	>2003.9
188	0.000102	0.11529	1135.4
189	0.000144	0.051724	358.6
190	0.000512	0.097064	189.6
191	0.000073	0.009162	125.2
194	0.000151	0.032029	212.4
195	0.000039	0.00671	170.2
196	0.000032	>0.660	>20552.4
197	0.000025	0.004837	193
198	0.003966	>0.660	>166.4
199	0.000014	0.005231	369.8
200	0.0001	>0.660	>6588.8
201	0.000125	0.024585	196.6
202	0.000052	0.005073	97.1
203	0.000031	0.004305	139.5
204	0.000145	0.042341	291.3
205	0.000005	0.003573	658.6
206	0.000083	>0.660	>7916.4
207	0.000218	>0.660	>3021.3
208	0.000589	>0.660	>1120.6
209	0.000267	>0.660	>2476.0
210	0.000624	>0.660	>1057.6
211	0.000009	0.005612	651.1
212	0.000737	>0.660	>895.1
213	<0.00001	>0.660	>66000
214	0.000082	0.064044	776.6
215	0.000503	0.060768	120.8
216	0.000615	>0.660	>1073.2

Продовження таблиці 2

Приклад	Bcl-2 K <sub>i</sub> , (мкм)	Bcl-X <sub>L</sub> K <sub>i</sub> (мкм)	Співвідношення селективності зв'язування (Bcl-X <sub>L</sub> K <sub>i</sub> /Bcl-2 K <sub>i</sub> )
217	0.000262	0.044761	171.1
218	0.000131	0.096873	738.2
219	0.000236	0.029861	126.8
220	0.000192	0.031387	163.7
221	0.000057	0.1701	3005.2
222	0.000107	0.13661	1275.3
223	0.000169	0.097266	574.1
224	<0.00001	0.000999	>99.9
225	0.00001	0.003482	>348.2
226	0.000017	0.009928	577.7
227	0.006831	>0.660	>96.6
228	0.004669	>0.660	>141.4
229	0.049413	>0.660	>13.4
230	0.008819	>0.660	>74.8
231	0.000918	>0.660	>718.8
232	0.00046	0.19749	429.1
233	0.000243	>0.660	>2714.3
234	0.000369	0.024503	66.3
235	0.000252	0.058196	231.4
236	0.000369	>0.660	>1787.6
237	0.000401	0.268	668.3
238	0.00043	>0.660	>1534.3
239	0.000252	0.10842	430.9
240	0.00083	>0.660	>795.4
241	0.006091	>0.660	>108.3
242	0.001796	>0.660	>367.6
243	0.00028	>0.660	>2357.6
244	0.00016	>0.660	>4136.9
245	0.001617	>0.660	>408.2
246	0.000783	0.38418	490.9
247	0.000188	0.027265	145.3
248	0.000013	0.15503	12079.6
249	0.00009	>0.660	>7302.0
250	0.000266	0.21547	811
251	0.000328	0.47166	1438.5
252	0.000077	>0.660	>8570.3
253	0.000142	>0.660	>4663.3
254	0.000126	0.053315	421.7
255	0.007834	>0.660	>84.2
256	0.00012	>0.660	>5519.8
257	0.000171	0.017126	100.2
258	0.000048	0.004085	86
259	0.001995	>0.660	>330.9
260	0.001087	>0.660	>607.2
261	0.000088	>0.660	>7530.1
262	0.003001	>0.660	219.9
263	0.000316	>0.660	>2090.0
264	0.000235	>0.660	>2808.4
265	0.001698	>0.660	>388.8
266	0.000183	>0.660	>3607.7
267	0.000454	>0.660	>1453.3
268	0.000092	0.14465	1563.9
269	nd	nd	nd

Продовження таблиці 2

Приклад	Bcl-2 $K_i$ , (мкм)	Bcl- $X_L$ $K_i$ (мкм)	Співвідношення селективності зв'язування (Bcl- $X_L$ $K_i$ /Bcl-2 $K_i$ )
270	0.003314	>0.660	>199.1
271	0.006156	>0.660	>107.2
272	0.000011	>0.660	>58011.8
273	0.000076	0.18104	2396.1
274	0.000135	0.032908	244.6
275	0.000097	>0.660	>6832.4
276	0.000144	0.38147	2650.8
111	0.029684	>0.660	>22.2
278	0.00071	>0.660	>929.4
279	0.000095	>0.660	>6923.2
280	0.000178	0.19477	1097.2
281	0.000076	0.11925	1558.9
282	0.000164	0.56153	3434.4
283	0.047464	>0.660	>13.9
284	0.001552	>0.660	>425.2
285	0.006994	>0.660	>94.4
286	0.000567	>0.660	>1165.0
287	nd	nd	nd
288	0.000177	>0.660	>3730.9
289	0.000112	>0.660	>5917.7
290	0.000365	>0.660	>1808.5
291	0.00056	>0.660	>1179.1
292	0.000598	>0.660	>1104.2
293	0.000516	0.2604	505.1
294	0.000258	0.065126	252
295	0.000183	0.10971	599.4
296	0.000651	>0.660	>1014.4
297	0.000128	0.28281	2209.5
298	0.000315	0.44593	1415.7
299	0.000425	0.24551	577.7
300	nd	>0.660	nd
301	0.000291	>0.660	>2268.0
302	0.000504	>0.660	>1309.5
303	0.00148	>0.660	>445.9
304	0.000678	>0.660	>973.5
305	0.003684	>0.660	>179.2
306	0.000077	0.047895	622
307	0.003727	>0.660	>177.1
308	0.057376	>0.660	>11.5
309	0.004417	>0.660	>149.4
310	0.000049	>0.660	>13469.4
311	0.00026	>0.660	>2538.5
312	0.00034	>0.660	>1941.2
313	0.000044	0.066	1500
314	0.003066	>0.660	>215.3
315	0.003461	>0.660	>190.7
316	0.000149	0.079528	533.7
317	0.002798	>0.660	>235.9
318	0.001468	0.15067	102.6
319	0.000413	0.20791	503.4
320	0.001243	0.12873	103.6
321	0.000689	>0.660	>957.9
322	0.000184	>0.660	>3591.4



Продовження таблиці 2

Приклад	Bcl-2 $K_i$ , (мкм)	Bcl- $X_L$ $K_i$ (мкм)	Співвідношення селективності зв'язування (Bcl- $X_L$ $K_i$ /Bcl-2 $K_i$ )
323	0.000949	>0.660	>695.2
324	0.001481	>0.660	>445.7
325	0.002331	>0.660	>283.1
326	0.000116	>0.660	>5708.8
327	0.000031	0.095575	3035.4
328	0.001859	>0.660	>355.0
329	0.000285	>0.660	>2319.5
330	0.074915	>0.660	>8.8
331	0.008266	>0.660	>79.8
332	0.012582	>0.660	>52.5
333	0.000089	>0.660	>7415.7
334	0.000179	>0.660	>3697.5
335	0.000438	>0.660	>1508.2
336	0.000105	0.24152	2301.3
337	0.000535	>0.660	>1233.3
338	0.000403	>0.660	>1637.7
339	0.014136	>0.660	>46.7
340	0.007593	>0.660	>86.9
341	0.012998	>0.660	>50.8
342	0.025752	>0.660	>25.6
343	0.000576	>0.660	>1145.9
344	0.000284	0.44708	1576.9
345	0.001146	>0.660	>575.9
346	0.000018	0.20364	11405.2
347	0.000243	0.30556	1256.7
348	0.000302	0.029266	97.1
349	0.000467	0.024235	51.9
350	0.00597	>0.660	>110.6
351	0.001576	>0.660	>418.7
352	0.006825	>0.660	>96.7
353	0.000292	>0.660	>2260.0
354	0.000036	0.00541	148.8
355	0.00012	>0.660	>5489.5
356	0.005015	>0.660	>131.6
357	0.001336	>0.660	>493.9
358	0.005417	>0.660	>121.8
359	0.013481	>0.660	>49.0
360	0.000228	0.14423	633.9
361	0.007128	>0.660	>92.6
362	0.000082	0.28999	3548.2
363	0.00018	>0.660	>3670.5
364	0.000006	0.07596	12197.3
365	0.001077	>0.660	>612.9
366	0.005457	>0.660	>121.0
367	0.004608	>0.660	>143.2
368	>1.195	>0.660	-
369	0.8382	>0.660	>0.8
370	0.000904	>0.660	>729.9
371	0.008376	>0.660	>78.8
372	>1.195	>0.660	-
374	0.002266	>0.660	>291.2
375	0.011254	>0.660	>58.6
376	0.022405	>0.660	>29.5

Продовження таблиці 2

Приклад	Bcl-2 $K_i$ , (мкм)	Bcl- $X_L$ $K_i$ (мкм)	Співвідношення селективності зв'язування (Bcl- $X_L$ $K_i$ /Bcl-2 $K_i$ )
377	0.00014	0.32457	2317.4
378	0.063003	>0.660	>10.5
379	0.25595	>0.660	>2.6
380	0.000083	0.17491	2107.3
381	0.000054	0.024207	448.3
382	0.00115	>0.660	>573.9
383	0.00217	>0.660	>304.1
384	0.000076	>0.660	>8684.2
385	0.000062	0.12998	2096.5
386	0.000239	0.11818	494.5
387	0.000162	0.27983	1723.4
388	0.000188	0.034845	185.1
389	0.000098	0.067181	685.5
390	0.000341	0.11581	339.6
391	0.00354	>0.660	>186.4
392	0.00038	0.121691	320.2394737
393	0.000083	0.0921	1109.638554
394	0.002507	>660	>263262.863980854
395	0.000798	0.018843	23.62136616
396	0.11567	>660	>5705.88743840235
397	0.022972	>660	>28730.6285913286
398	0.001233	0.083449	67.68513261
399	0.002923	>660	>225764.520763495
400	<0.00001	0.036438	>3643.8
401	<0.00001	0.001621	>162.14
402	0.00003	0.004152	137.4441318
403	0.000003	0.024340	8250.567777
404	0.000012	0.030268	2423.47572
405	0.000040	0.055325	1394.84167
406	0.000035	0.044553	1263.771487
407	0.000015	0.074556	4930.626281
408	0.000002	0.028131	13701.71935
409	<0.000010	0.017485	1748.5
410	0.000055	0.101630	1838.625057
411	0.000003	0.007453	2352.34518
412	0.000021	0.135210	6545.480951
413	0.000120	0.096802	803.8030391
414	0.000007	0.095640	13930.52218
415	0.000002	0.026900	17326.89211
416	0.000023	0.059112	2568.970013
417	0.000046	0.003986	87.05823249
418	0.000004	0.001566	404.6578954
419	0.000197	0.211240	1070.762368
420	0.000063	0.072108	1153.285139
421	0.000026	0.054039	2089.513572
422	0.000071	0.289500	4073.448713
423	<0.000010	0.007566	756.62
424	<0.000010	0.007825	782.52
425	0.000003	0.003995	1282.243051
426	0.000007	0.004311	604.2384997
427	0.000002	0.085636	34408.55031
428	0.000003	0.015643	5832.15271
429	<0.000010	0.001407	140.65

Продовження таблиці 2

Приклад	Bcl-2 $K_i$ , (мкм)	Bcl-xL $K_i$ (мкм)	Співвідношення селективності зв'язування (Bcl-xL $K_i$ /Bcl-2 $K_i$ )
430	<0.000010	0.000998	99.767
431	<0.000010	0.006774	677.36
432	0.000023	0.009298	408.8250813
433	<0.000010	0.002286	228.55
434	0.000052	0.075474	1459.393611
435	0.000017	0.032896	1935.058824
436	0.000011	0.006500	590.9090909
437	<0.000010	0.000514	51.4
438	<0.000010	0.000345	34.5
439	<0.000010	0.014968	1496.8
440	<0.000010	0.045491	4549.1
441	<0.000010	0.024219	2421.9
442	<0.000010	0.033589	3358.9
443	<0.000010	0.019357	1935.7
444	0.000112	0.081494	727.625
445	0.000028	0.013557	484.1785714
446	0.000038	0.019318	508.3684211
447	0.000028	0.065838	2373.053633
448	0.000005	0.014610	3119.262138
449	0.000240	0.017841	74.40260228
450	0.000299	0.032065	107.2874494
451	<0.000010	0.003599	359.92
452	<0.000010	0.006004	600.39
453	<0.000010	0.003630	363.04
454	0.000026	0.018906	735.2415027
455	0.000004	0.000619	139.3622053
456	<0.000010	0.000540	53.991
457	0.000045	0.330930	7413.638604
458	<0.000010	0.002372	237.24
459	<0.000010	0.005416	541.58
460	0.000049	0.028982	586.5495537
461	0.000093	0.003650	39.43935939
462	0.000026	0.018425	710.8410494
463	0.000007	0.043884	6042.880159
464	0.000081	0.521110	6431.789289
465	0.000025	0.037216	1472.443126
467	0.000080	0.13291	1653.027213
473	0.079276	0.19124	2.412331601

nd = не визначали

У таблиці 2 представлена застосовність сполук формули I для функціонального інгібування антиапоптотичного білка Bcl-2. Крім того, на подив, з неї видно, що дані сполуки виявляють порівняно малу спорідненість до антиапоптотичного білка Bcl-xL, що, у свою чергу, приводить до високих співвідношень селективності зв'язування (Bcl-xL  $K_i$ /Bcl-2  $K_i$ ), що змінюється в інтервалі від >2 до >263,263. Дана селективність стосовно білка Bcl-2 істотно вища, ніж для сполук, описаних раніше в PCT US 2004/36770 і PCT US 2004/367911, представлених у вигляді прикладу ABT-737 у таблиці 2.

Для деяких сполук (наприклад, 192 і 193) аналіз не виявив ніякої активності відносно Bcl-2 або Bcl-xL в умовах, установлених вище в описі експерименту для аналізу FRET. Фахівці в даній галузі візьмуть до уваги, що на верхні і нижні межі визначення в будь-якому аналізі впливають умови даного аналізу, а конкретно для FRET аналізу, концентрація використаної проби. Оскільки сполуки, представлені прикладами 192 і 193, виявляють значення  $K_i$ , що перевищують межі визначення у використаному форматі аналізу, можна стверджувати, що їхня спорідненість

до Bcl-2 або Bcl-xL менша верхньої межі визначення аналізів. Однак вони все-таки мають спорідненість до одного або обох білків, а автори винаходу очікують, що вони також будуть мати селективність до Bcl-2.

Оцінка життєздатності тромбоцитарних клітин

- 5 Збагачену тромбоцитами плазму (PRP) (власного виробництва за звичайною методикою) інкубували з АВТ-737 (4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-((фенілтіо)метил)пропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід) або сполуками даного винаходу в різних концентраціях протягом п'яти годин при 37 °С. Після інкубації тромбоцити надавали рівноваги до кімнатної температури протягом 20 хвилин, а потім додавали однаковий об'єм реагенту Cell Titer Glo (Promega Corporation). Зразки перемішували протягом двох хвилин, а потім залишали для рівноваги ще протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Використовували кількісну оцінку люмінесценції, генерованої зразками, з використанням планшетного лічильника LjL Analyst. Значення IC<sub>50</sub> являють собою концентрації сполук, необхідні для 50 % інгібування життєздатності клітин.

- 15 Оцінка життєздатності клітин FL5.12/Bcl-2

- FL5.12 являють собою IL-3 залежну пролімфоцитарну мишачу клітинну лінію, що піддається апоптозу при видаленні IL-3 у результаті підвищувальної регуляції проапоптотичних білків Bcl-2, таких, як Bim і Puma. Стабільна надекспресія антиапоптотичного білка Bcl-2 (FL5.12/Bcl-2) захищає від апоптозу, викликаного видаленням IL-3 при секвестуванні Bim і Puma [Посилання. Harada, et al. PNAS 101, 15313 (2004); Certo, et al. Cancer Cell 9, 351 (2006).] Здатність сполук убивати клітини FL5.12/Bcl-2 при видаленні IL-3 являє собою безпосередню міру здатності даних сполук інгібувати антиапоптотичну діяльність білка Bcl-2.

- Стабільні трансфектанти, які надекспресують FL5.12/Bcl-2 дикого типу, вирощували в RPMI-1640 з добавкою 2 мМ L-глутаміну, 10 % FBS, 1 мМ пірувату натрію, 2 мМ HEPES, 1 % пеніциліну/стрептоміцину (Invitrogen), 57 мкМ β-ME і 10 % WEHI-3В кондиціонованого середовища (джерело IL-3), і витримували при 37°C при вмісті 5 % CO<sub>2</sub>. 1×10<sup>6</sup> клітин/мл промивали 1×PBS і повторно суспендували в середовищі без добавки 10 % WEHI-3В протягом 48 год. перед аналізом на цитотоксичність. Потім клітини обробляли ще протягом 24 год. у присутності різних концентрацій вказаних сполук. Оцінку життєздатності клітин проводили методом аналізу CellTitre Glo (Promega Corp.) відповідно до рекомендацій виробника.

- 30 Аналіз даних проводили з використанням GraphPad Prism 4.0, а результати приведені в таблиці 3 нижче.

Таблиця 3

## Клітинна активність

	FL5.12/Bcl-2	Тромбоцити собаки	Співвідношення селективності
	EC <sub>50</sub> (мкМ)	EC <sub>50</sub> (мкМ)	(EC <sub>50</sub> тромбоцитів FL5.12/Bcl-2 / EC <sub>50</sub> )
АВТ-737	0.025	0.282	11
18	0.123	29.69	241
21	1.01	>50	>49
22	0.825	>50	>61
23	1.44	>50	>35
24	0.055	>50	>906
25	0.049	>50	>1020
26	0.035	>50	>1429
40	0.165	>50	>303
45	0.139	>50	>360
46	0.041	30	725
52	0.016	>50	>3164
53	0.011	18.325	1697
54	0.064	>50	>785
55	0.022	36	1614
56	0.049	27	554
57	0.016	16.8	1077
68	0.044	>50	>1144
69	0.075	>50	>666

Продовження таблиці 3

	FL5.12/Bcl-2	Тромбоцити собаки	Співвідношення селективності
	EC <sub>50</sub> (мкм)	EC <sub>50</sub> (мкм)	(EC <sub>50</sub> тромбоцитів FL5.12/Bcl-2 EC <sub>50</sub> )
70	0.111	>50	>450
71	0.46	>50	>107
72	0.154	>50	>325
73	0.14	23.22	166
74	0.008	16.71	1989
75	0.022	17.73	821
76	0.039	8.66	221
86	0.074	36.27	489
88	0.032	19.87	613
89	0.065	31.95	495
94	0.04	23.85	590
96	0.011	22.27	2043
97	0.013	14.1	1052
98	0.004	17.94	4849
99	0.009	21.72	2440
100	0.015	31.25	2029
102	0.02	20.21	996
103	0.014	31.35	2305
104	0.021	>50	>2392
105	0.013	30.31	2262
106	0.009	15.24	1657
109	0.036	>50	>1404
120	0.319	>50	>157
121	0.038	0.309	8
122	0.04	>50	>1259
123	0.087	2.81	32
125	0.01	44.83	4719
126	0.031	>50	>1618
128	0.025	>50	>2000
129	0.021	>50	>2415
130	0.197	>50	>254
131	0.031	>50	>1597
132	0.042	>50	>1196
133	0.02	0.095	5
134	0.048	4.72	98
135	0.042	4.55	108
136	0.19	>50	>263
137	0.281	>50	>178
138	0.029	17.75	616
139	0.046	38.5	841
140	2.13	>50	>23
141	0.076	>50	>661
142	0.27	>50	>185
143	0.199	>50	>251
144	0.046	40.02	864
145	0.004	3.21	730
146	0.152	21.97	145
147	0.009	17.62	1895
148	0.071	19.77	278
149	0.013	16.74	1298
150	0.006	2.9	509
151	0.049	31.4	642

Продовження таблиці 3

	FL5.12/Bcl-2	Тромбоцити собаки	Співвідношення селективності
	EC <sub>50</sub> (мкм)	EC <sub>50</sub> (мкм)	(EC <sub>50</sub> тромбоцитів FL5.12/Bcl-2 EC <sub>50</sub> )
152	0.009	2.66	283
154	0.085	29	343
155	0.421	>50	>119
166	0.153	>50	>327
170	0.015	7.35	507
171	0.276	>50	>181
172	0.194	>50	>257
173	0.011	>50	>4587
174	0.011	19.5	1857
175	0.0062	nd	nd
176	0.0585	nd	nd
177	0.01966	nd	nd
178	0.0186	nd	nd
179	0.02346	nd	nd
180	0.02047	nd	nd
181	0.03353	nd	nd
182	0.01242	nd	nd
183	0.03077	nd	nd
184	0.02698	nd	nd
185	0.06335	nd	nd
186	0.02036	nd	nd
187	0.34128	nd	nd
188	0.02466	nd	nd
189	0.01489	nd	nd
190	0.02421	nd	nd
191	0.01172	nd	nd
192	>0.5	nd	nd
193	>0.5	nd	nd
194	0.02697	nd	nd
195	0.01124	nd	nd
196	0.01236	nd	nd
197	0.00618	nd	nd
198	nd	nd	nd
199	0.02854	nd	nd
200	0.00629	nd	nd
201	0.0174	nd	nd
202	0.01383	nd	nd
203	0.0223	nd	nd
204	0.02738	nd	nd
205	0.03753	nd	nd
206	0.00501	nd	nd
207	0.1199	nd	nd
208	0.26403	nd	nd
209	0.13896	nd	nd
210	0.25691	nd	nd
211	0.01713	nd	nd
212	>0.5	nd	nd
213	0.43216	nd	nd
214	0.01569	nd	nd
215	0.11576	nd	nd
216	0.03985	nd	nd
217	0.02083	nd	nd

Продовження таблиці 3

	FL5.12/Bcl-2	Тромбоцити собаки	Співвідношення селективності
	EC <sub>50</sub> (мкм)	EC <sub>50</sub> (мкм)	(EC <sub>50</sub> тромбоцитів FL5.12/Bcl-2 EC <sub>50</sub> )
218	0.033	nd	nd
219	0.02296	nd	nd
220	0.02403	nd	nd
221	0.14872	nd	nd
222	0.02366	nd	nd
223	0.03713	nd	nd
224	0.02116	nd	nd
225	0.02989	nd	nd
226	0.02301	nd	nd
227	>0.5	nd	nd
228	>0.5	nd	nd
229	>0.5	nd	nd
230	0.17755	nd	nd
231	0.0509	nd	nd
232	0.01228	nd	nd
233	nd	nd	nd
234	nd	nd	nd
235	nd	nd	nd
236	nd	nd	nd
237	nd	nd	nd
238	0.05896	nd	nd
239	0.01764	nd	nd
240	0.20943	nd	nd
241	nd	nd	nd
242	0.16457	nd	nd
243	0.028	nd	nd
244	0.02025	nd	nd
245	0.07244	nd	nd
246	0.048	nd	nd
247	0.01607	nd	nd
248	0.04981	nd	nd
249	0.0412	nd	nd
250	0.07951	nd	nd
251	0.07812	nd	nd
252	0.00662	nd	nd
253	0.00758	nd	nd
254	0.01693	nd	nd
255	>0.5	nd	nd
256	0.00889	nd	nd
257	0.00934	nd	nd
258	0.00911	nd	nd
259	>0.5	nd	nd
260	0.05944	nd	nd
261	0.01701	nd	nd
262	0.17622	nd	nd
263	0.02835	nd	nd
264	0.02571	nd	nd
265	0.24417	nd	nd
266	0.01148	nd	nd
267	0.05643	nd	nd
268	0.06822	nd	nd
269	nd	nd	nd

Продовження таблиці 3

	FL5.12/Bcl-2	Тромбоцити собаки	Співвідношення селективності
	EC <sub>50</sub> (мкм)	EC <sub>50</sub> (мкм)	(EC <sub>50</sub> тромбоцитів FL5.12/Bcl-2 EC <sub>50</sub> )
270	0.42893	nd	nd
271	>0.5	nd	nd
272	0.19406	nd	nd
273	0.07001	nd	nd
274	0.15519	nd	nd
275	0.03801	nd	nd
276	0.06218	nd	nd
277	>0.5	nd	nd
278	0.15272	nd	nd
279	0.01623	nd	nd
280	0.24715	nd	nd
281	0.06022	nd	nd
282	0.09216	nd	nd
283	>0.5	nd	nd
284	>0.5	nd	nd
285	>0.5	nd	nd
286	0.27896	nd	nd
287	nd	nd	nd
288	0.06432	nd	nd
289	0.02736	nd	nd
290	0.04468	nd	nd
291	0.05801	nd	nd
292	0.06916	nd	nd
293	0.06806	nd	nd
294	0.05981	nd	nd
295	0.04634	nd	nd
296	0.18237	nd	nd
297	0.01321	nd	nd
298	0.01948	nd	nd
299	0.07725	nd	nd
300	0.06215	nd	nd
301	0.05945	nd	nd
302	0.03238	nd	nd
303	>0.5	nd	nd
304	0.41529	nd	nd
305	>0.5	nd	nd
306	0.00716	nd	nd
307	>0.5	nd	nd
308	>0.5	nd	nd
309	>0.5	nd	nd
310	0.00451	nd	nd
311	0.0334	nd	nd
312	0.01924	nd	nd
313	0.08289	nd	nd
314	0.24014	nd	nd
315	>0.5	nd	nd
316	0.06749	nd	nd
317	0.08309	nd	nd
318	0.07695	nd	nd
319	0.03141	nd	nd
320	0.04158	nd	nd
321	0.02909	nd	nd



Продовження таблиці 3

	FL5.12/Bcl-2	Тромбоцити собаки	Співвідношення селективності
	EC <sub>50</sub> (мкм)	EC <sub>50</sub> (мкм)	(EC <sub>50</sub> тромбоцитів FL5.12/Bcl-2 EC <sub>50</sub> )
322	0.04445	nd	nd
323	0.09208	nd	nd
324	0.13417	nd	nd
325	0.25639	nd	nd
326	0.03509	nd	nd
327	0.00657	nd	nd
328	>0.5	nd	nd
329	0.12652	nd	nd
330	>0.5	nd	nd
331	>0.5	nd	nd
332	>0.5	nd	nd
333	0.10932	nd	nd
334	0.06592	nd	nd
335	0.03897	nd	nd
336	0.00749	nd	nd
337	0.12389	nd	nd
338	0.07113	nd	nd
339	>0.5	nd	nd
340	>0.5	nd	nd
341	>0.5	nd	nd
342	>0.5	nd	nd
343	0.05489	nd	nd
344	0.07147	nd	nd
345	>0.5	nd	nd
346	0.01747	nd	nd
347	0.04681	nd	nd
348	0.0872	nd	nd
349	0.14571	nd	nd
350	0.31119	nd	nd
351	0.34452	nd	nd
352	0.15632	nd	nd
353	0.05828	nd	nd
354	0.0056	nd	nd
355	>0.5	nd	nd
356	>0.5	nd	nd
357	>0.5	nd	nd
358	>0.5	nd	nd
359	>0.5	nd	nd
360	0.10622	nd	nd
361	>0.5	nd	nd
362	0.17126	nd	nd
363	0.08692	nd	nd
364	0.18474	nd	nd
365	>0.5	nd	nd
366	>0.5	nd	nd
367	>0.5	nd	nd
368	>0.5	nd	nd
369	>0.5	nd	nd
370	0.26334	nd	nd
371	>0.5	nd	nd
372	>0.5	nd	nd
374	>0.5	nd	nd

Продовження таблиці 3

	FL5.12/Bcl-2	Тромбоцити собаки	Співвідношення селективності
	EC <sub>50</sub> (мкм)	EC <sub>50</sub> (мкм)	(EC <sub>50</sub> тромбоцитів FL5.12/Bcl-2 EC <sub>50</sub> )
375	>0.5	nd	nd
376	>0.5	nd	nd
377	0.08573	nd	nd
378	>0.5	nd	nd
379	>0.5	nd	nd
380	0.06849	nd	nd
381	0.07185	nd	nd
382	>0.5	nd	nd
383	>0.5	nd	nd
384	0.10121	nd	nd
385	0.05636	nd	nd
386	0.15353	nd	nd
387	0.08652	nd	nd
388	0.08288	nd	nd
389	0.02812	nd	nd
390	0.04118	nd	nd
391	>0.5	nd	nd
392	nd	nd	nd
393	nd	nd	nd
394	nd	nd	nd
395	nd	nd	nd
396	>0.5	nd	nd
397	nd	nd	nd
398	0.33382	nd	nd
399	>0.5	nd	nd
400	0.00847	nd	nd
401	0.00538	nd	nd
402	0.01336	nd	nd
403	0.00292	nd	nd
404	0.00234	nd	nd
405	0.01162	nd	nd
406	0.02046	nd	nd
407	0.0081	nd	nd
408	0.00239	nd	nd
409	0.0012	nd	nd
410	0.01386	nd	nd
411	0.01145	nd	nd
412	0.00948	nd	nd

nd = не визначали

У таблиці 3 показана здатність сполук формули I функціонально інгібувати антиапоптотичний білок Bcl-2 у клітинному контексті. FL5.12 являє собою IL-3 залежну пролімфотичну мишачу клітинну лінію, що піддається апоптозу при видаленні IL-3 у результаті підвищувальної регуляції проапоптотичних білків сімейства Bcl-2, таких як Bim і Puma. Стабільна надекспресія антиапоптотичного білка Bcl-2 (FL5.12/Bcl-2) захищає від апоптозу, викликаного видаленням IL-3 при секвеструванні Bim і Puma (Посилання. Harada, et al. PNAS 2004, 101, 15313; Certo, et al. Cancer Cell 2006, 9, 351). Здатність сполук убивати клітини FL5.12/Bcl-2 при видаленні IL-3 являє собою безпосередню міру здатності даних сполук інгібувати антиапоптотичну діяльність білка Bcl-2. Сполуки формули I дуже ефективні при знищенні клітин FL5.12/Bcl-2 при видаленні IL-3, що показано низькими значеннями EC<sub>50</sub>.

Сполуки даного винаходу зв'язуються з антиапоптотичними білками Bcl-2 з високою спорідненістю й ефективно інгібують антиапоптотичну діяльність білка Bcl-2 у клітинному

контексті і, отже, очікується, що вони застосовні для лікування захворювань, при яких експресується антиапоптотичний білок Bcl-2.

Антиапоптотичний білок Bcl-2 був описаний в іншому виданні (Cell March 23, 2007, 128, 1173-1176) як такий, що є основним регулятором життєздатності циркулюючих тромбоцитів у тварин. Генетичні мутації в білку Bcl-xL, що знижують стабільність і період напіврозпаду білка Bcl-xL, викликають скорочення життєздатності і тривалості життя тромбоцитів у мишей з подібними мутаціями. Ефективний фармакологічний інгібітор Bcl-xL, ABT-737, викликає швидке, залежне від концентрації, зниження циркулюючих тромбоцитів після ін'єкції C57BL/6 мишам або гончим (Cell March 23, 2007, 128, 1173-1176.; Cell Death Differ. May 2007; 14(5), 943-51). Таким чином, не будучи обмеженими теорією, можна очікувати, що сполуки даного винаходу, які мають знижену спорідненість до Bcl-xL, виявлять більш низькі рівні апоптозу тромбоцитів, ніж раніше описані сполуки з більш високою спорідненістю до Bcl-xL.

Вплив сполук на виживання тромбоцитів можна оцінити безпосередньо ex vivo, досліджуючи життєздатність виділених тромбоцитів собаки в присутності різних концентрацій сполуки. З даних у таблиці 3 видно, що сполуки формули I роблять від істотного менших до відсутності впливу на життєздатність виділених тромбоцитів собаки ex vivo (більш високим значення EC<sub>50</sub>) у порівнянні зі сполуками, описаними раніше в PCT US 2004/36770 і PCT US 2004/367911, як показано на прикладі ABT-737. Крім того, співвідношення функціональної селективності (EC<sub>50</sub> тромбоцитів собаки: EC<sub>50</sub> FL5.12/Bcl-2) для сполук формули I змінюється в інтервалі від 32 до 4849, що істотно вище, ніж для сполук, описаних раніше в PCT US 2004/36770 і PCT US 2004/367911, як показано на прикладі ABT-737.

Оскільки сполуки формули I зв'язуються з антиапоптотичним білком Bcl-2 при порівняно меншому зв'язуванні з антиапоптотичним білком Bcl-xL, дані сполуки могли б бути застосовні як лікарські засоби для лікування раку й аутоімунних і імунних захворювань зі зменшенням побічного впливу тромбоцитопенії (тобто вони чинили б пригнічувальну дію на циркулюючі тромбоцити). Як описано в даному описі і де-небудь ще, ефективний інгібітор Bcl-xL, ABT-737, викликає залежне від дози скорочення циркулюючих тромбоцитів після ін'єкції C57BL/6 мишам або собакам (Cell Death Differ. May 2007; 14(5), 943-51). Сполуки зі зниженою спорідненістю до Bcl-xL виявляють від істотно більш низького до відсутності скорочення циркулюючих тромбоцитів. Таким чином, не будучи обмеженими теорією, можна очікувати, що сполуки даного винаходу, які мають знижену спорідненість до Bcl-xL, виявлять більш низькі рівні апоптозу тромбоцитів, ніж раніше описані сполуки з більш високою спорідненістю до Bcl-xL. Дані по EC<sub>50</sub> у таблиці 2 показують вплив введення сполук даного винаходу з порівнянням з ABT-737 на тромбоцити собаки.

Участь білка Bcl-2 у раку сечового міхура, раку мозку, раку грудей, раку кісткового мозку, раку шийки матки, хронічному лімфолейкозі, колоректальному раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярному раку, лімфобластному лейкозі, фолікулярній лімфомі, лімфоїдних злоякісних пухлинах Т-клітинного або В-клітинного походження, меланомі, мієлогенному лейкозі, мієломі, оральному раку, раку яєчника, недрібноклітинному раку легень, раку передміхурової залози, дрібноклітинному раку легень, хронічному лімфолейкозі, мієломі, раку передміхурової залози, раку селезінки і т. п., описано в PCT US 2004/36770, опублікованій як WO 2005/049593, і PCT US 2004/37911, опублікованій як WO 2005/024636.

Участь білків Bcl-2 в імунних і аутоімунних захворюваннях описана в Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3, 378-384; British Journal of Haematology 2000, 110(3), 584-90; Blood 2000, 95(4), 1283-92 і New England Journal of Medicine 2004, 351(14), 1409-1418.

Участь білка Bcl-2 в артриті описана в попередній патентній заявці Сполучених Штатів № 60/988479.

Участь білка Bcl-2 у відторгненні трансплантата кісткового мозку описана в суспільній патентній заявці Сполучених Штатів № 11/941196 (у даний час патентна публікація США 20080182845A1).

Надекспресія білка Bcl-2 узгоджується з несприйнятливістю до хіміотерапії, клінічного результату, розвитку захворювання, загальному прогнозу або їх сполучення при різних видах раку і порушеннях імунної системи. Види раку включають, але без обмеження, пухлини гематологічних і солідних типів, такі як акустична неврома, гострий лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, гострий мієлогенний лейкоз (моноцитарний, мієлобластний, аденокарцинома, ангіосаркома, астроцитом, мієломоноцитарний і промієлоцитарний), гострий Т-клітинний лейкоз, базально-клітинна карцинома, карцинома жовчних проток, рак сечового міхура, рак мозку, рак грудей (включаючи естроген-рецептор позитивний рак грудей), бронхогенна карцинома, лімфома Беркіта, рак шийки матки, хондросаркома, хордома, хоріокарцинома, хронічний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлоцитарний

(гранулоцитарний) лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз, рак товстої кишки, колоректальний рак, краніофарингіома, цистаденокарцинома, диспроліферативні зміни (дисплазії і метаплазії), ембріональна карцинома, рак ендометрія, ендотеліосаркома, епендимальна гліома, епітеліальна карцинома, еритролейкоз, рак стравоходу, естроген-рецептор позитивний рак  
 5 грудей, есенціальна тромбоцитопенія, пухлина Евінга, фібросаркома, карцинома шлунка, герміногенний рак яєчка, гестаційна трофобластична хвороба, гліобластома, рак голови і шиї, хвороба важких ланцюгів, гемангіобластома, гепатома, гепатоцелюлярний рак, гормон-  
 10 нечутливий рак передміхурової залози, лейоміосаркома, ліпосаркома, рак легень (включаючи дрібноклітинний рак легень і недрібноклітинний рак легень), лімфангіоендотеліосаркома, лімфангіосаркома, лімфобластний лейкоз, лімфома (лімфома, включаючи дифузійну  
 крупноклітинну В-клітинну лімфому, фолікулярну лімфому, лімфому Ходжкіна), злоякісні і гіперпроліферативні порушення сечового міхура, грудей, товстої кишки, легень, яєчників, підшлункової залози, передміхурової залози, шкіри й уретри, лімфоїдні злоякісні утворення Т-  
 15 клітинного або В-клітинного походження, лейкоз, медулярна карцинома, медулобластома, меланома, менінгіома, мезотеліома, множинна мієлома, мієлогенний лейкоз, мієлома, міксосаркома, нейробластома, олігодендрогліома, рак порожнини рота, остеогенна саркома, рак  
 яєчника, рак підшлункової залози, папілярні аденокарциноми, папілярна карцинома, периферична Т-клітинна лімфома, пінеалома, істинна поліцитемія, рак передміхурової залози  
 20 (включаючи гормон-нечутливий (рефракторний) рак передміхурової залози), ректальний рак, карцинома ниркового епітелію, ретинобластома, рабдоміосаркома, саркома, карцинома сальних залоз, семіома, рак шкіри, дрібноклітинна карцинома легень, солідні пухлини (карциноми і саркоми), рак шлунка, карцинома сквамозних клітин, синовіома, карцинома сальних залоз, рак  
 яєчка (включаючи герміногенний рак яєчка), рак щитовидної залози, макроглобулінемія Вальденстрема, пухлини яєчка, рак матки, пухлина Вільма і т. п.

Крім того, очікується, що сполуки формули I будуть інгібувати ріст клітин, які експресують білок Bcl-2, що походять з педіатричного раку або новоутворення, включаючи ембріональну рабдоміосаркому, педіатричний гострий лімфобластний лейкоз, педіатричний гострий мієлогенний лейкоз, педіатричну альвеолярну рабдоміосаркому, педіатричну анапластичну епендимому, педіатричну крупноклітинну лімфому, педіатричну анапластичну медулобластома,  
 30 педіатричну атипічну тератоїдну/рабдоїдну пухлину центральної нервової системи, педіатричний біфенотипічний гострий лейкоз, педіатричну лімфому Беркіта, педіатричні типи раку сімейства пухлин Евінга, такі як примітивні нейроектодермальні пухлини, педіатричну дифузійну анапластичну пухлину Вільма, педіатричну пухлину Вільмса зі сприятливою гістологією, педіатричну гліобластома, педіатричну медулобластома, педіатричну  
 35 нейробластома, педіатричний мієлоцитоматоз, що походить з нейробластоми, пре-В-клітинні типи раку (такі як лейкоз), педіатричну остеосаркому, педіатричну рабдоїдну пухлину нирок, педіатричну рабдоміосаркому і педіатричні Т-клітинні типи раку, такі як лімфома і рак шкіри, і т. п.

Аутоімунні захворювання включають захворювання синдромом набутого імунodefіциту (СНІД), аутоімунний лімфопроліферативний синдром, гемолітичну анемію, запальні захворювання і тромбоцитопенію, гостре або хронічне імунне захворювання, пов'язане з трансплантацією органа, хворобу Аддісона, алергійні захворювання, алопецію, вогнищеву алопецію, атероматозне захворювання/артеріосклероз, атеросклероз, артрит (включаючи  
 45 остеоартрит, ювенільний хронічний артрит, септичний артрит, артрит Лімі, псоріатичний артрит і реактивний артрит), аутоімунне бульозне захворювання, абеталіпопротеїнемію, захворювання, пов'язані з набутих імунodefіцитом, гострі імунні захворювання, пов'язані з трансплантацією органів, набутий акроціаноз, гострі і хронічні паразитичні або інфекційні процеси, гострий панкреатит, гостру ниркову недостатність, гостру ревматичну лихоманку, гострий поперечний мієліт, аденокарциноми, ектопічну систолу, яка передається повітряним шляхом, (гострий)  
 50 респіраторний дистрес-синдром дорослих, комплекс слабості СНІД, алкогольний синдром, викликане алкоголем ушкодження печінки, викликаний алкоголем гепатит, алергійний кон'юнктивіт, алергійний контактний дерматит, алергійний риніт, алергію й астму, відторгнення алотрансплантата, дефіцит альфа-1-антитрипсину, хворобу Альцгеймера, аміотрофічний бічний склероз, анемію, стенокардію, хворобу легень, пов'язану з анкілозуючим спондилітом,  
 55 дегенерацію передніх рогових клітин, антитіло-опосередковану цитотоксичність, антифосфоліпідний синдром, антирецепторні реакції гіперчутливості, аневризми аорти і периферичних артерій, розшарування аорти, артеріальну гіпертензію, артеріосклероз, артеріовенозну фістулу, артропатію, астенію, астму, атаксію, атопічну алергію, миготливу аритмію (стійку або пароксизмальну), тріпотіння передсердь, атриовентрикулярну блокаду, атрофічний аутоімунний гіпотиреоїдизм, аутоімунну гемолітичну анемію, аутоімунний гепатит,

аутоімунний гепатит 1 типу (класичний аутоімунний або вовчаковий гепатит), аутоімунно опосередковану гіпоглікемію, аутоімунну нейтропенію, аутоімунну тромбоцитопенію, аутоімунне тироїдне захворювання, В-клітинну лімфому, відторгнення кісткових трансплантатів, відторгнення трансплантатів кісткового мозку (BMT), облітеруючий бронхіоліт, блокаду ніжки пучка Гіса, опіки, кахексію, серцеву аритмію, синдром серцевого оглушення, пухлини серця, кардіоміопатію, запальну реакцію на екстракорпоральний кровообіг, відторгнення хрящового трансплантата, церебральну кортикальну дегенерацію, церебральні порушення, хаотичну або множинну передсердну тахікардію, порушення, пов'язані з хіміотерапією, хламідії, холеостаз, хронічний алкоголізм, хронічний активний гепатит, синдром хронічної втоми, хронічне імунне захворювання, пов'язане з пересадкою органів, хронічну еозинофілну пневмонію, хронічні запальні патології, хронічний слизово-шкірний кандидоз, хронічну обструктивну хворобу легень (COPD), хронічну інтоксикацію саліцилатами, колоректальний варіабельний некласифікований імунodefіцит (варіабельну некласифіковану гіпогаммаглобулінемію), кон'юнктивіт, інтерстиціальне захворювання легень, пов'язане з хворобою сполучної тканини, контактний дерматит, гемолітичну анемію з позитивною пробою Кумбса, хронічне легеневе серце, хворобу Крейтцфельда-Якоба, криптогенний аутоімунний гепатит, криптогенний фіброзний альвеоліт, сепсис з негативним результатом культури, кістозний фіброз, хвороби, пов'язані з цитокіновою терапією, хворобу Крона, недоумство боксерів, демієлінізуючі захворювання, геморагічну лихоманку денге, дерматит, склеродермію, дерматологічні стани, хворобу легень, пов'язану з дерматоміозитом/поліміозитом, діабет, діабетичну артеріосклеротичну хворобу, цукровий діабет, хворобу дифузійних тілець Леві, дилатаційну кардіоміопатію, дилатаційну конгестивну кардіоміопатію, дискоїдний червоний вовчак, порушення базальних ганглій, дисеміноване внутрішньосудинне згортання, синдром Дауна середнього віку, інтерстиціальне захворювання легень, викликане лікарськими засобами, викликаний лікарськими засобами гепатит, викликане лікарськими засобами порушення рухів, викликане лікарськими засобами, що блокують допамінові рецептори ЦНС, чутливість до лікарських засобів, екзему, енцефаломієліт, ендокардит, ендокринопатію, ентеропатичний синовіт, епіглотит, вірусну інфекцію Епштейна-Барра, еритро мелалгію, екстрапірамідні і церебральні порушення, сімейний гематофагоцитарний лімфогістіоцитоз, відторгнення трансплантата фетального тимусу, атаксію Фридрейха, функціональні захворювання периферичних артерій, жіночу безплідність, фіброз, фіброзне захворювання легень, грибовий сепсис, газову гангрену, виразку шлунка, гігантоклітинний артрит, гломерулярний нефрит, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, зобний аутоімунний гіпотиреоз (хвороба Хашімото), подагричний артрит, відторгнення трансплантата будь-якого органа або тканини, хворобу трансплантата-проти-хазіяїна, грамнегативний сепсис, грампозитивний сепсис, гранульому унаслідок внутрішньоклітинних організмів, інфекцію стрептококів групи В (GBS), хворобу Грейвса, хворобу легень, пов'язану з гемосидерозом, волосатоклітинний лейкоз, хворобу Галлерордена-Шпатца, тиреоїдит Хашімото, сінна лихоманка, відторгнення серцевого трансплантата, гемахроматоз, гематопоетичні злоякісні новоутворення (лейкоз і лімфома), гемолітичну анемію, гемолітичний уремичний синдром/тромболітичний тромбоцитопенічний акроангіотромбоз, крововилив, пурпуру Геноха-Шенлейха, гепатит А, гепатит В, гепатит С, ВІЛ інфекція/ВІЛ невропатія, хворобу Ходжкіна, гіпаратиреоїдизм, хорею Хантінгтона, гіперкінетичні порушення руху, реакції гіперчутливості, пневмоніт гіперчутливості, гіпертиреоїдизм, гіпокінетичні порушення руху, оцінку гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи, ідіопатичну хворобу Аддісона, ідіопатичну лейкопенію, ідіопатичний фіброз легень, ідіопатичну тромбоцитопенію, ідіосинкратичну хворобу печінки, дитячу спінальну м'язову атрофію, інфекційні захворювання, запалення аорти, запальні захворювання кісток, інсулінозалежний цукровий діабет, інтерстиціальний пневмоніт, іридоцикліт/увеїт/ретробульбарний неврит, ішемічне реперфузійне ураження, ішемічний інсульт, ювенільну злоякісну анемію, ювенільний ревматоїдний артрит, ювенільну спінальну м'язову атрофію, саркому Капоші, хворобу Кавасакі, відторгнення трансплантата нирки, легіонелу, лейшманіоз, проказу, ураження корково-спинномозкової системи, хворобу з лінійним IgA, ліпідемію, відторгнення трансплантата печінки, хвороба Лімі, лімфедему, лімфоцитарне інфільтраційне захворювання легень, малярію, чоловічу безплідність іліопатичну або NOS, злоякісний гістіоцитоз, злоякісну меланому, менінгіт, менінгококемію, мікроскопічний васкуліт нирок, мігрень, мітохондріальне мультисистемне порушення, змішане захворювання сполучної тканини, хворобу легень, пов'язану зі змішаним захворюванням сполучної тканини, моноклональну гаммапатію, множинну мієлому, множинні системні дегенерації (Менсел Дежерін-Томас Ши-Драгер і Мачадо-Джозеф), міалгічний енцефаліт/синдром хронічної втоми, глотково-лицьову міастенію, мікроскопічний васкуліт нирок, *Mycobacterium avium intracellulare*, туберкульозні мікобактерії, мієлодиспластичний синдром,

інфаркт міокарда, ішемічні порушення міокарда, назофарінгеальну карциному, неонатальну хронічну хворобу легень, нефрит, нефроз, нефротичний синдром, нейродегенеративні захворювання, нейрогенні м'язові атрофії I, нейтропенічну лихоманку, неалкогольний стеатогепатит, оклюзію черевної аорти і її ділянок, оклюзивні артеріальні порушення, відторгнення трансплантата органів, орхіт/епідидиміт, орхіт/процедури скасування вазектомії, органомегагію, остеоартроз, остеопороз, недостатність яєчників, відторгнення трансплантата підшлункової залози, паразитарні захворювання, відторгнення паратиреоїдного трансплантата, хворобу Паркінсона, запальне захворювання таза, звичайну пухирчатку, листовидну пухирчатку, пемфігоїд, переніальний риніт, перикардiale захворювання, атеросклеротичні захворювання периферичних артерій, захворювання периферичних судин, перитоніт, злоякісну анемію, факогенний увеїт, плазмодієзисну пневмонію, пневмонію, синдром POEMS (поліневропатія, органомегагія, ендокринопатія, моноклональна гаммапатія і синдром змін шкіри), постперфузійний синдром, синдром пост-ІЧ, синдром пост-МІ кардіотомії, постінфекційну інтерстиціальну хворобу легень, передчасну недостатність яєчників, первинний біліарний цироз, первинний склерозуючий гепатит, первинну міксоедему, первинну легеневу гіпертензію, первинний склерозуючий холангіт, первинний васкуліт, прогресуючий супрануклеарний параліч, псоріаз, псоріаз 1 типу, псоріаз 2 типу, псоріатичну артропатію, легеневу гіпертензію, вторинну стосовно хвороби сполучної тканини, легеневий прояв нодозного поліартеріїту, постзапальну інтерстиціальну хворобу легень, радіаційний фіброз, радіотерапію, феномен і хворобу Рейно, хворобу Рефсума, регулярну вузьку QRS тахікардію, хворобу Рейтера, захворювання NOS нирок, реноваскулярну гіпертензію, реперфузійне ушкодження, рестриктивну кардіоміопатію, інтерстиціальну хворобу легень, пов'язану з ревматоїдним артритом, ревматоїдний спондиліт, саркоїдоз, синдром Шмідта, склеродермію, старечу хорею, старече недоумство з тільцями Леві, септичний синдром, септичний шок, серонегативну артропатію, шок, дрепаноцитарну анемію, хворобу легень, пов'язану з хворобою Шегрена, синдром Шегрена, відторгнення шкірного трансплантата, синдром змін шкіри, відторгнення трансплантата тонкої кишки, спермальний аутоімунітет, множинний склероз (усі підтипи), спінальну атаксію, спіноцеребральні дегенерації, спондилоартропатію, спорадичну пльоригландулярну недостатність I типу, спорадичну пльоригландулярну недостатність II типу, хвороба Стілла, стрептококовий міозит, інсульт, структурні ушкодження мозочка, підгострий склерозуючий паненцефаліт, симпатичну офтальмію, непритомність, сифіліс серцево-судинної системи, системну анафілаксію, синдром системної запальної реакції, синдром приступу ювенільного ревматоїдного артриту, системний червоний вовчак, захворювання легень, пов'язане із системним червоним вовчаком, системний склероз, інтерстиціальну хворобу легень, зв'язану із системним склерозом, Т-клітинний або FAB ALL, хворобу/артеріїт Такаюсу, телеангіектазію, хвороби, опосередковані Th2 типу і Th1 типу, облітеруючий тромбоемфіт, тромбоцитопенію, тиреоїдит, токсичність, синдром токсичного шоку, трансплантати, травми/крововиливи, аутоімунний гепатит 2 типу (гепатит з антитілами анти-LKM), інсулінорезистентність типу В з чорним акантозом, реакції гіперчутливості III типу, гіперчутливість IV типу, артропатію при неспецифічному виразковому коліті, неспецифічний виразковий коліт, нестабільну стенокардію, уремію, уросепсис, кропивницю, увеїт, пороки клапана серця, варикозне розширення вен, васкуліт, васкулітну дифузійну хворобу легень, захворювання венозної системи, венозний тромбоз, фібриляцію шлуночків, гостре захворювання печінки з вітиліго, вірусні і грибові інфекції, вірусний енцефаліт/асептичний менінгіт, вірус-асоційований гемафагоцитарний синдром, гранульоматоз Вегенера, синдром Верніке-Корсакова, хворобу Вільсона, відторгнення ксенотрансплантата якого-небудь органа або тканини, ієрсинія- і сальмонела-асоційовану артропатію і т. п.

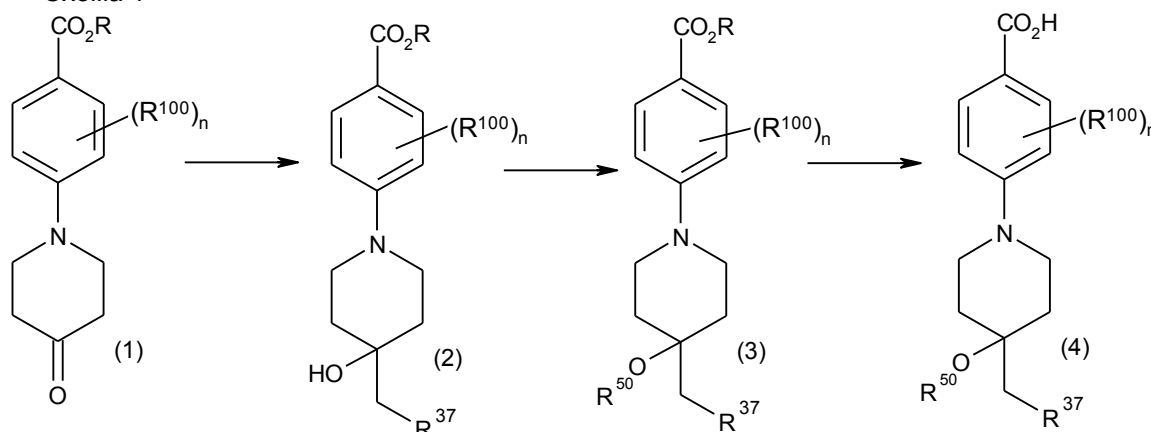
#### Схеми і подробиці експерименту

Наступні схеми дані для надання того, що, як передбачається, є найбільш застосовним, і легкого розуміння методик і концептуальних аспектів даного винаходу. Сполуки даного винаходу можна отримати синтетичними хімічними процесами, приклади яких приведені в даному описі. Мається на увазі, що зрозуміло, що порядок стадій в даних способах може змінюватися, що реагенти, розчинники і умови реакцій можна замінити на конкретно згадані реагенти, розчинники і умови реакцій, і що вразливі групи при необхідності можна захистити і зняти з них захист.

Наступні скорочення мають вказані значення. ADDP означає 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин, AD-мікс-β означає суміш (DHQD)<sub>2</sub>PHAL, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 9-BBN означає 9-борабіцикло(3.3.1)нонан, Вос означає трет-бутоксикарбоніл, (DHQD)<sub>2</sub>PHAL означає діетиловий ефір гідрохінідин 1,4-фталазиндіїлу, DBU означає 1,8-діазабіцикло(5.4.0)ундец-7-ен, DIBAL означає гідрид діізобутилалюмінію, DIEA означає діізопропілетиламін, DMAP означає N, N-диметиламінопіридин, ДМФА означає N, N-

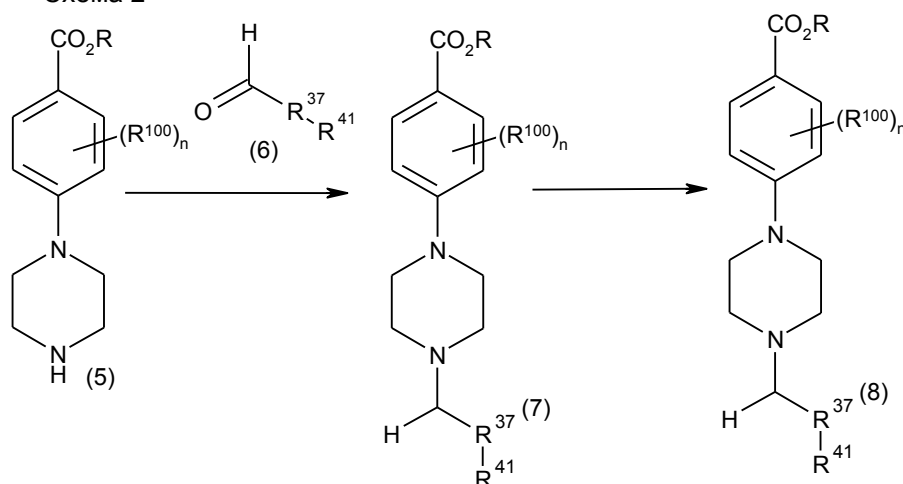
диметилформамід, dmpe означає 1,2-біс(диметилфосфіно)етан, DMSO означає ДМСО, dppb означає 1,4-біс(дифенілфосфіно)бутан, dppe означає 1,2-біс(дифенілфосфіно)етан, dppf означає 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен, dppm означає 1,1-біс(дифенілфосфіно)метан, EDAC·HCl означає гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду, Fmoc означає флуоренілметоксикарбоніл, HATU означає гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N'-N'-тетраметилуранію, HMPA означає гексаметилфосфорамід, IPA означає ізопропіловий спирт, MP-BH<sub>3</sub> означає макропористий ціаноборгідрид триметиламоній метилполістиролу, TEA означає триетиламін, ТФО означає трифтороцтову кислоту, ТГФ означає тетрагідрофуран, NCS означає N-хлорсукцинімід, NMM означає N-метилморфолін, NMP означає N-метилпіролідін, PPh<sub>3</sub> означає трифенілфосфін.

Схема 1



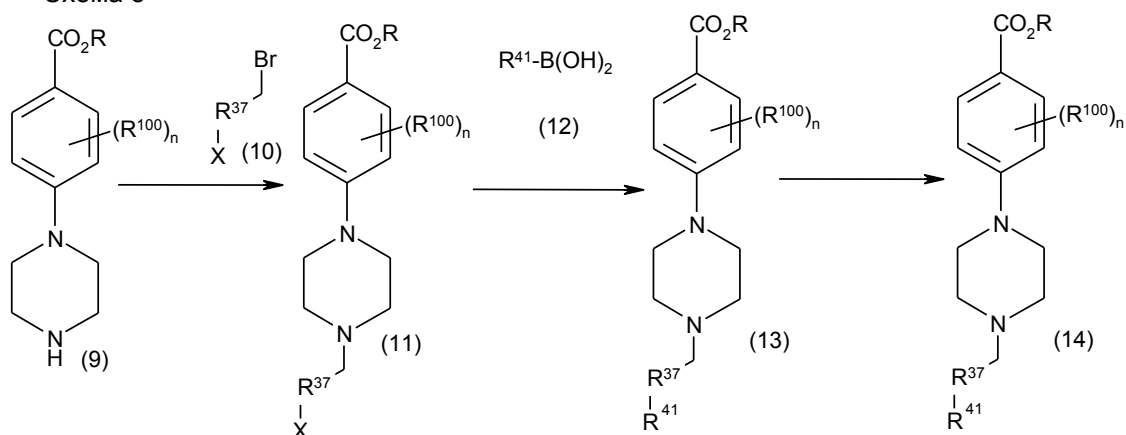
Сполуки формули (4) можна отримати, як показано на схемі 1, і можна використовувати, як описано на схемі 7, для отримання сполук формули (I), які є зразковими для сполук даного винаходу. Сполуки формули (I), в яких R являє собою алкіл, R<sup>100</sup> аналогічний описаному для замісників при R<sup>26</sup>, а n дорівнює 1, 2 або 3, можна перетворити в сполуки формули (2) при використанні R<sup>37</sup>CH<sub>2</sub>MgX<sup>1</sup>, де X<sup>1</sup> являє собою галогенід, в розчиннику, такому як діетиловий ефір або тетрагідрофуран, але не обмежуючись ними. Сполуки формули (3) можна отримати із сполук формули (2) за допомогою сильної основи, такої як NaH, і R<sup>50</sup> × 2, де X<sup>2</sup> являє собою галогенід, а R<sup>50A</sup> описаний в даному описі. Обробка сполук формули (3) водним NaOH або LiOH приведе до сполук формули (4).

Схема 2



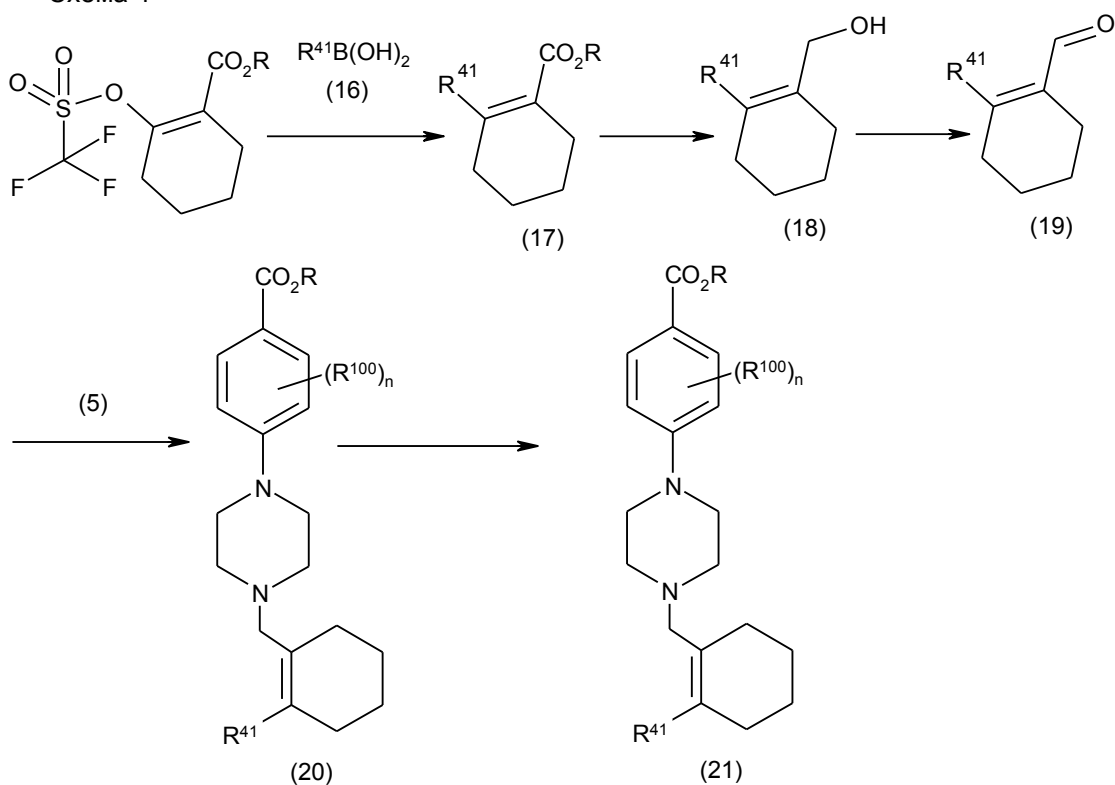
Як показано на схемі 2, сполуки формули (5) можна ввести у взаємодію із сполуками формули (6) і відновником, отримуючи сполуки формули (7). Приклади відновників включають боргідрид натрію, ціаноборгідрид натрію, триацетоксидборгідрид натрію, ціаноборгідрид на полімерному носії і т. п. Дану реакцію звичайно проводять в розчиннику, такому як метанол, тетрагідрофуран і хлористий метилен або їх сумішах, але не обмежуючись ними. Сполуки формули (8) можна отримати із сполук формули (7), як показано на схемі 1, і можна використовувати, як описано на схемі 7, для отримання сполук формули (I).

Схема 3



Взаємодія сполук формули (9) із сполук формули (10), в якому X являє собою галогенід або трифлат, і основою, приведе до сполуки формули (11). Основи, застосовні в даній реакції, включають триетиламін, діізопропілетиламін і т. п. Сполуки формули (13), в яких  $\text{R}^{41}$  аналогічний описаному в даному описі для замісників при  $\text{R}^{37}$ , можна отримати із сполук формули (11) і сполук формули (12) з використанням умов сполучення Сузукі, які відомі фахівцям в даній галузі і легко доступні з літератури. Сполуки формули (14) можна отримати із сполук формули (13), як описано на схемі 1, і можна використовувати, як описано на схемі 7, для отримання сполук формули (I).

Схема 4

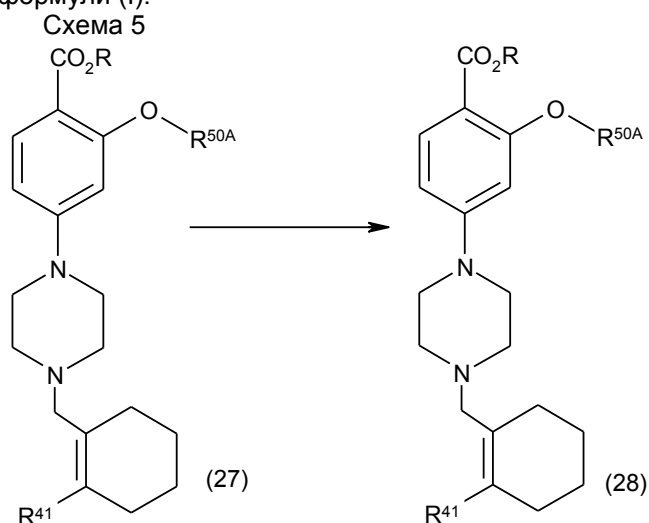


Як показано на схемі 4, сполуки формули (17) можна отримати із сполук формули (15) і сполук формули (16), в яких R являє собою алкіл, а  $\text{R}^{41}$  описаний в даному описі, з використанням умов сполучення Сузукі, які відомі фахівцям в даній галузі і легко доступні з літератури. Сполуки формули (17) можна відновити до сполук формули (18) з використанням відновника, такого як  $\text{LiAlH}_4$ , в розчиннику, такому як діетиловий ефір або ТГФ, але не обмежуючись ними. Сполуки формули (19) можна отримати із сполук формули (18) з використанням періодинану Десс-Мартіна або умов окиснення по Скручу, які відомі фахівцям в даній галузі і легко доступні з літератури. Сполуки формули (19) можна ввести у взаємодію із сполук формули (5) і відновником, отримуючи сполуки формули (20). Приклади відновників включають боргідрид натрію, ціаноборгідрид натрію, триацетоксиборгідрид натрію,



ціаноборгідрид на полімерному носії і т. п. Дану реакцію звичайно проводять в розчиннику, такому як метанол, тетрагідрофуран, 1,2-дихлоретан і хлористий метилен, або їх сумішах, але не обмежуючись ними. Сполуки формули (21) можна отримати із сполук формули (20), як показано на схемі 1, і можна використовувати, як описано на схемі 7, для отримання сполук формули (I).

5



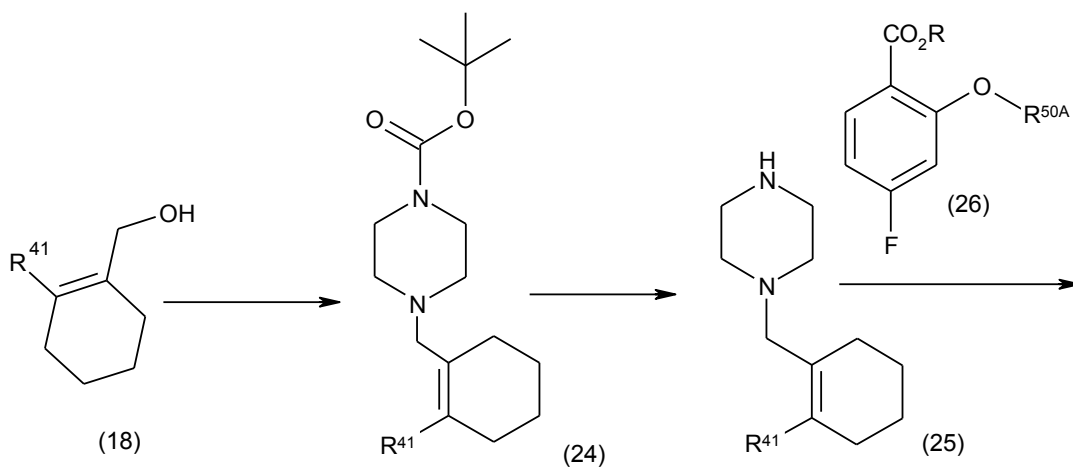
Як показано на схемі 5, сполуки формули (22), в яких R являє собою алкіл, можна перетворити в сполуки формули (23), вводячи у взаємодію перші, в яких  $X^1$  являє собою Cl, Br, I або  $CF_3SO_3^-$ , із сполуками формули  $R^{50A}-OH$  і каталізатор, в присутності або за відсутності першої основи. Приклади каталізаторів включають комплекс трифторметансульфонату міді(I) з толуолом,  $PdCl_2$ ,  $Pd(OAc)_2$  і  $Pd_2(dba)_3$ . Приклади першої основи включають триетиламін, N, N-діізопропілетиламін,  $Cs_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $K_3PO_4$  і їх суміші.

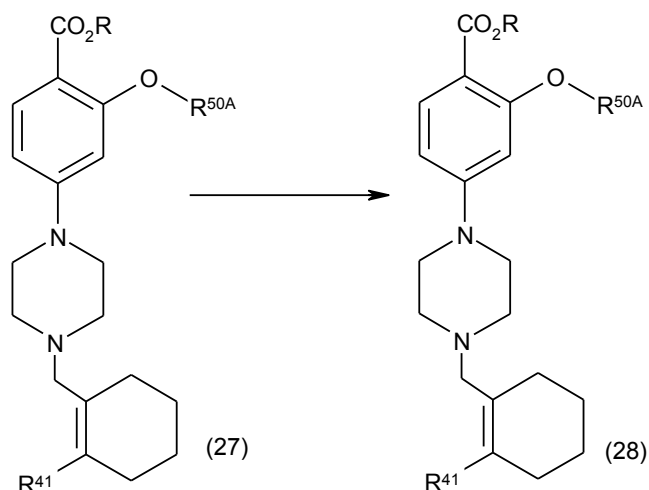
10

Сполуки формули (22) можна також перетворити в сполуки формули (23), вводячи у взаємодію перші, в яких  $X^1$  являє собою Cl, F або  $NO_2$ , із сполуками формули  $R^{50A}-OH$ , в присутності першої основи. Приклади першої основи включають триетиламін, N, N-діізопропілетиламін,  $Cs_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $K_3PO_4$  і їх суміші.

15

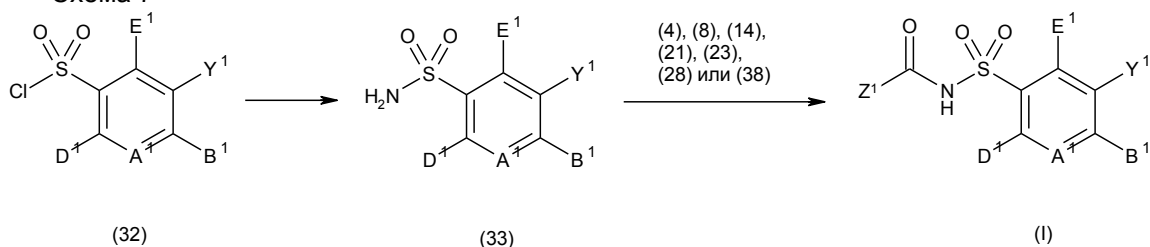
Схема 6





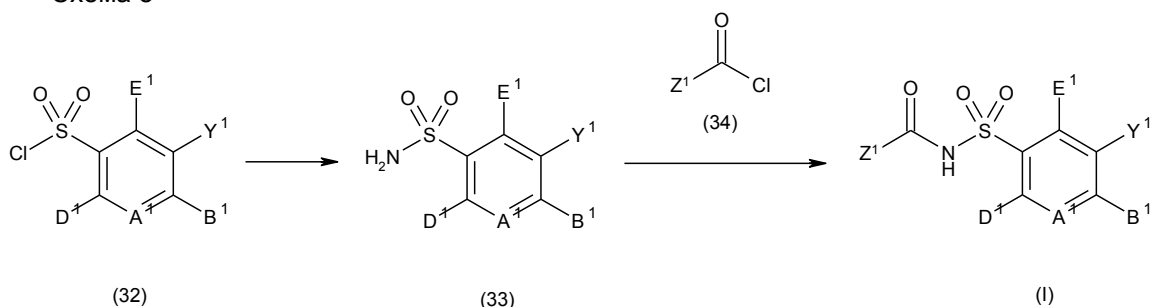
Сполуки формули (18) можна ввести у взаємодію з мезилхлоридом і основою, такою як триетиламін, але не обмежуючись ним, потім з N-трет-бутоксикарбонілпіперазином, отримуючи сполуки формули (24). Сполуки формули (25) можна отримати, вводячи у взаємодію сполуки формули (24) з триетилсиланом і трифтороцтовою кислотою. Сполуки формули (25) можна ввести у взаємодію із сполуками формули (26) і  $\text{HK}_2\text{PO}_4$ , отримуючи сполуки формули (27), в розчиннику, такому як диметилсульфоксид, але не обмежуючись ним. Сполуки формули (28) можна отримати із сполук формули (27), як показано на схемі 1, і можна використовувати, як описано на схемі 7, для отримання сполук формули (I).

Схема 7



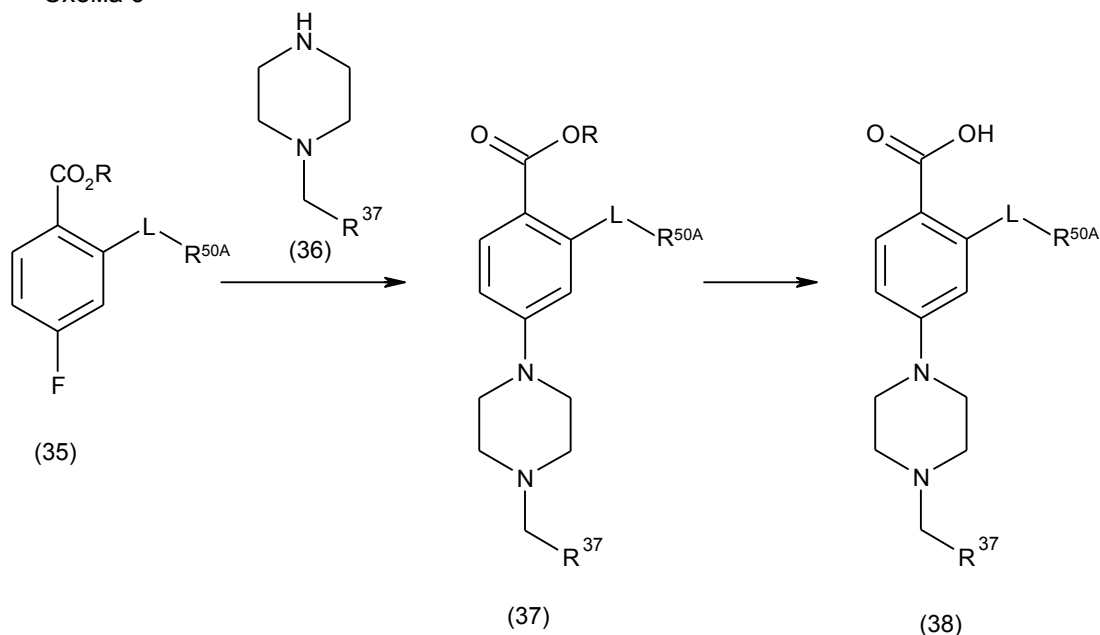
Як показано на схемі 7, сполуки формули (32), які можна отримати, як описано в даному описі, можна перетворити в сполуки формули (33), вводячи у взаємодію перші з аміаком. Сполуки формули (33) можна перетворити в сполуки формули (I), вводячи у взаємодію перші із сполуками формули (4), (8), (14), (21), (23), (28) або (38) і агентом сполучення, в присутності або за відсутності першої основи. Приклади агентів сполучення включають гідрохлорид 1-етил-3-[3-(диметиламіно)пропіл]карбодііміду, 1,1'-карбонілдіімідазол і гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрипіролідінфосфонію. Приклади першої основи включають триетиламін, N, N-діізопропілетиламін, 4-(диметиламіно)піридин і їх суміші.

Схема 8



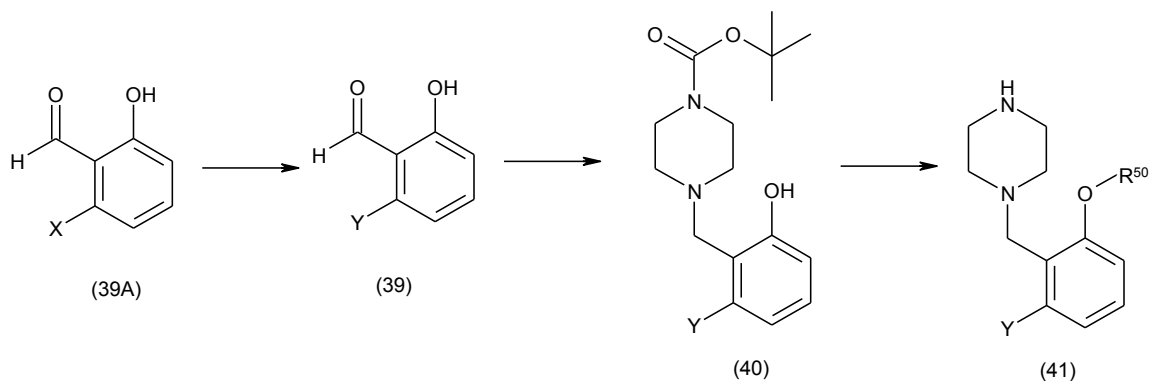
Сполуки формули (33), отримані, як показано на схемі 7, можна також перетворити в сполуки формули (I), вводячи у взаємодію перші із сполуками формули (34) і першою основою. Приклади першої основи включають гідрид натрію, триетиламін, N, N-діізопропілетиламін, 4-(диметиламіно)піридин і їх суміші, але не обмежуються ними.

Схема 9



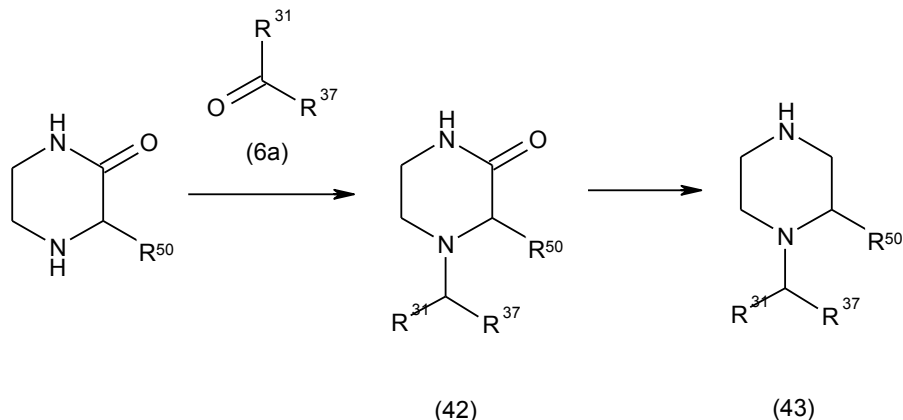
Як показано на схемі 9, сполуки формули (35), в яких L являє собою зв'язок, алкіл, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH і т. п., можна ввести у взаємодію із сполуками формули (36), отримуючи сполуки формули (37). Дану реакцію звичайно здійснюють при підвищеній температурі в розчиннику, такому як диметилсульфоксид, але не обмежуючись ним, і може бути потрібне використання основи, такої як фосфат калію, карбонат калію і т. п., але не обмежуючись ними. Сполуки формули (38) можна отримати із сполук формули (37), як показано на схемі 1, і можна використовувати, як описано на схемі 7, для отримання сполук формули (I).

Схема 10



Сполуки формули (39), в яких Y аналогічний описаному в даному описі для замісників при R<sup>37</sup>, можна отримати із сполук формули (39A), в яких X являє собою галогенід або трифлат, і Y-V(OH)<sub>2</sub> з використанням умов сполучення Сузукі, які відомі фахівцям в даній галузі і легко доступні з літератури. Сполуки формули (39) можна ввести у взаємодію з трет-бутил піперазин-1-карбоксилатом і відновником, таким як триацетоксиборгідрид натрію, отримуючи сполуки формули (40). Дану реакцію звичайно проводять в розчиннику, такому як метиленхлорид, але не обмежуючись ним. Сполуки формули (41) можна отримати із сполук формули (40), вводячи у взаємодію останні з R<sup>50</sup>X, де X являє собою галогенід, і NaN в розчиннику, такому як N, N-диметилформамід, а потім отриману речовину можна обробити триетилсиланом і трифтороцтовою кислотою в хлористому метилені. Сполуки формули (41) можна використовувати, як показано на схемі 9, де CH<sub>2</sub>R<sup>37</sup> аналогічний показаному в формулі (41).

Схема 11



Як показано на схемі 11, заміщені піперазин-2-они, в яких  $\text{R}^{50}$  являє собою алкіл, можна ввести у взаємодію із сполуками формули (6a) і відновником, таким як триацетоксиборгідрид натрію, в хлористому метилені, отримуючи сполуки формули (42). Сполуки формули (42) можна відновити в сполуки формули (43) за допомогою відновника, такого як алюмогідрид літію, але не обмежуючись ним, в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, але не обмежуючись ним. Сполуки формули (43) можна використовувати, як показано на схемі 9, де  $\text{CH}_2\text{R}^{37}$  аналогічний показаному в формулі (43).

Наступні приклади надані для надання того, що, як передбачається, являє собою найбільш застосовний і легко зрозумілий опис методик і концептуальних аспектів даного винаходу. Приведені як приклади сполуки називали з використанням ACD/ChemSketch версії 5.06 (05 червня 2001 року, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario) або ChemDraw® вер. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Проміжні сполуки називали з використанням ChemDraw® вер. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

#### Приклад 1

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

#### Приклад 1A

Трет-бутил 4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат

4'-Хлордифеніл-2-карбальдегід (приклад 27C) (4,1 г), трет-бутил піперазин-1-карбоксилат (4,23 г) і триацетоксиборгідрид натрію (5,61 г) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 мл) об'єднували при перемішуванні протягом 24 годин. Реакційну суміш гасили метанолом і виливали в простий ефір. Розчин промивали водою і насиченим розчином солі, концентрували і хроматографували на силікагелі з використанням 2-25 % суміші етилацетат/гексани.

#### Приклад 1B

1-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин

Сполуку прикладу 1A (3,0 г) і триетилсилан (1 мл) перемішували в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) і трифтороцтовій кислоті (30 мл) протягом 2 годин, і реакційну суміш концентрували, а потім розчиняли в ефірі і знов концентрували. Продукт використовували без додаткового очищення.

#### Приклад 1C

Метил 4-фтор-2-феноксibenзоат

Метил 2-бром-4-фторбензоат (1 г), фенол (0,565 г), карбонат цезію (1,96 г), комплекс трифлату міді(I) з толуолом і етилацетат (0,034 мл) в толуолі (12 мл) перемішували при 110°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували і хроматографували на силікагелі з використанням 5 % суміші етилацетат/гексани.

#### Приклад 1D

Метил 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-феноксibenзоат

Сполуку прикладу 1C (630 мг), сполуку прикладу 1B і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (707 мг) перемішували в диметилсульфоксиді при 125°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували і хроматографували на силікагелі з використанням 10 % суміші етилацетат/гексани.

#### Приклад 1E

4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-феноксibenзойна кислота

Сполуку прикладу 1D (600 мг) перемішували в 25 мл суміші 2:1 діоксан/1M NaOH при 60°C протягом 24 годин. Розчин охолоджували і доводили до pH 4 дією розчину  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  і концентрованою HCl, і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розчином солі і сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували.

## Приклад 1F

3-Нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

4-Фтор-3-нітробензолсульфонамід (2,18 г), (тетрагідропіран-4-іл)метиламін (1,14 г) і триетиламін (1 г) перемішували в тетрагідрофурані (30 мл) протягом 24 годин. Розчин розбавляли етилацетатом, промивали розчином  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  і насиченим розчином солі і сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Продукт розтирали з етилацетатом.

## Приклад 1G

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксибензамід

Сполуку прикладу 1E (90 мг), сполуку прикладу 1F (45 мг), гідрохлорид 1-етил-3-[3-(диметиламіно)пропіл]карбодііміду (65 мг) і 4-диметиламінопіридин (22 мг) перемішували в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували і хроматографували на силікагелі з використанням 20-100 % суміші етилацетат/гексани.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,55 (уш.с, 1H), 8,63 (т, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,46 (м, 6H), 7,35 (м, 2H), 7,24 (м, 3H), 7,15 (д, 1H), 6,99 (дд, 1H), 6,82 (д, 2H), 6,75 (д, 1H), 6,38 (д, 1H), 3,86 (уш.д, 2H), 3,49 (м, 2H), 3,37 (уш.с, 2H), 3,15 (уш.с, 4H), 2,34 (уш.с, 4H), 1,91 (уш.с, 4H), 1,64 (уш.д, 2H), 1,29 (м, 3H).

## Приклад 2

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-фенокси-N-({4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

## Приклад 2A

4-((Тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

4-Амінобензолсульфонамід (6,80 г), тетрагідропіран-4-карбоксальдегід (4,96 г) і триацетоксиборгідрид натрію (16,74 г) в тетрагідрофурані (300 мл) і оцтовій кислоті (15 мл) перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували і розчиняли в етилацетаті. Отриманий розчин промивали водою і насиченим розчином солі, концентрували і хроматографували на силікагелі з використанням 50 % суміші етилацетат/гексани.

## Приклад 2B

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-фенокси-N-({4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 2A в прикладі 1G.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6/\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,54 (д, 1H), 7,46 (м, 8H), 7,36 (м, 4H), 7,24 (д, 1H), 7,13 (дд, 1H), 6,93 (д, 2H), 6,75 (д, 1H), 6,55 (д, 2H), 6,30 (д, 1H), 3,86 (дд, 2H), 3,36 (с, 2H), 3,28 (т, 2H), 3,10 (уш.с, 4H), 2,96 (д, 2H), 2,32 (уш.с, 4H), 1,76 (м, 1H), 1,64 (д, 2H), 1,20 (м, 2H).

## Приклад 3

2-(Бензилокси)-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

## Приклад 3A

Метил 2-(бензилокси)-4-фторбензоат

Метил 4-фтор-2-гідроксибензоат (2,00 г), бензилбромід (1,54 мл) і карбонат цезію (4,60 г) в N, N-диметилформаміді (50 мл) перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш розчиняли в простому ефірі і промивали 3×1M розчином  $\text{NaOH}$  і насиченим розчином солі, потім концентрували, отримуючи чистий продукт.

## Приклад 3B

Метил 2-(бензилокси)-4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1C сполукою прикладу 3A в прикладі 1D.

## Приклад 3C

2-(Бензилокси)-4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 3B в прикладі 1E.

## Приклад 3D

2-(Бензилокси)-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 3C в прикладі 1G.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  10,90 (уш.с, 1H), 8,66 (м, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,33-7,55 (м, 12H), 7,18-7,27 (м, 3H), 6,61 (с, 1H), 6,56 (д, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,86 (уш.д, 2H), 3,40 (м, 2H), 3,31 (м, 8H), 2,34 (уш.с, 4H), 1,91 (уш.с, 2H), 1,64 (уш.д, 2H), 1,29 (м, 3H).

## Приклад 4

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(2-фенілетокси)бензамід

## Приклад 4А

## 5 Метил 4-фтор-2-фенетоксибензоат

Метил 4-фтор-2-гідроксибензоат (1,00 г) і фенетиловий спирт (0,64 мл) додавали до трифенілфосфіну (1,54 г) і діізопропілазодикарбоксилату (1,04 мл) в тетрагідрофурані (20 мл) при 0°C, і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш хроматографували на силікагелі з використанням 5 % суміші етилацетат/гексани.

## 10 Приклад 4В

Метил 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-фенетоксибензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1С сполукою прикладу 4А в прикладі 1D.

## Приклад 4С

## 15 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-фенетоксибензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 4В в прикладі 1Е.

## Приклад 4D

## 20 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(2-фенілетокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 4С в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 10,75 (уш.с, 1H), 8,66 (м, 2H), 7,91 (д, 1H), 7,47 (м, 6H), 7,20-7,40 (м, 8H), 6,53 (д, 1H), 6,47 (с, 1H), 4,35 (т, 2H), 4,03 (м, 1H), 3,85 (уш.д, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,25 (м, 8H), 3,13 (т, 2H), 2,36 (уш.с, 4H), 2,21 (уш.с, 2H), 1,62 (уш.д, 2H), 1,20 (м, 2H), 1,17 (м, 1H).

## 25 Приклад 5

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(фенілтіо)бензамід

## Приклад 5А

## 30 Метил 4-фтор-2-(фенілтіо)бензоат

5-фтор-2-(метоксикарбоніл)фенідоронову кислоту (1,00 г), 2-(фенілтіо)ізоіндолін-1,3-діон (0,86 г) і (2-гідрокси-3,5-діізопропілбензоїлокси)мідь (0,29 г) перемішували в діоксані (15 мл) при 50°C протягом 24 годин. Реакційну суміш хроматографували на силікагелі з використанням 5 % суміші етилацетат/гексани.

## 35 Приклад 5В

Метил 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(фенілтіо)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1С сполукою прикладу 5А в прикладі 1D.

## Приклад 5С

## 40 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(фенілтіо)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 5В в прикладі 1Е.

## Приклад 5D

## 45 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(фенілтіо)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 5С в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,95 (уш.с, 1H), 8,59 (м, 2H), 7,93 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,15-7,50 (м, 14H), 6,73 (д, 1H), 6,18 (с, 1H), 3,82 (дд, 2H), 3,36 (м, 4H), 3,32 (м, 2H), 2,94 (уш.с, 4H), 2,30 (уш.с, 4H), 1,64 (м, 1H), 1,61 (м, 2H), 1,25 (м, 2H).

## 50 Приклад 6

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(фенілтіо)-N-({4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 5С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 2А в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ 7,65 (д, 2H), 7,55 (д, 1H), 7,33-7,48 (м, 12H), 7,24 (м, 2H), 6,73 (д, 1H), 6,66 (д, 2H), 6,17 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,34 (с, 2H), 3,26 (т, 2H), 2,98 (д, 2H), 2,92 (уш.с, 4H), 2,25 (уш.с, 4H), 1,78 (м, 1H), 1,63 (д, 2H), 1,20 (м, 2H).

## Приклад 7

## 60 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(фенілтіо)бензамід

## Приклад 7А

4-(3-морфолінпропіламіно)-3-нітробензолсульфонамід.

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін 3-(N-морфолініл)-1-пропіламіном в прикладі 1F.

## 5 Приклад 7В

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(фенілтіо)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 5С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7А в прикладі 1G.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  10,20 (уш.с, 1H), 8,69 (м, 1H), 8,57 (д, 1H), 7,95 (дд, 2H), 7,71 (м, 1H), 7,31-7,51 (м, 10H), 7,12-7,26 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,07 (м, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,68 (м, 4H), 3,50 (м, 2H), 3,32 (м, 6H), 2,88 (м, 4H), 2,27 (м, 4H), 1,91 (м, 2H).

## 10 Приклад 8

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(фенілсульфоніл)бензамід

## 15 Приклад 8А

Метил 4-фтор-2-(фенілсульфоніл)бензоат

Сполуку прикладу 5А (0,30 г) і  $\text{KMnO}_4$  (1,80 г) перемішували в оцтовій кислоті (40 мл) при 60°C протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар силікагелю, концентрували і хроматографували на силікагелі з використанням 50 % суміші етилацетат/гексани.

## 20 Приклад 8В

Метил 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(фенілсульфоніл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1С сполукою прикладу 8А в прикладі 1D.

## 25 Приклад 8С

4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(фенілсульфоніл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 8В в прикладі 1Е.

## 30 Приклад 8D

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(фенілсульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 8С в прикладі 1G.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,95 (уш.с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,41 (дд, 1H), 7,90 (м, 2H), 7,82 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,46 (м, 5H), 7,40 (м, 4H), 7,11 (м, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,62 (м, 1H), 4,36 (м, 1H), 3,82 (дд, 2H), 3,39 (м, 6H), 3,19 (м, 6H), 2,37 (уш.с, 4H), 1,91 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,26 (м, 2H).

## 35 Приклад 9

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(фенілсульфініл)бензамід

## 40 Приклад 9А

Метил 4-фтор-2-(фенілсульфініл)бензоат

OXONE® (Dupon) (5,60 г) додавали порціями протягом 1 години до сполуки прикладу 5А (1,00 г) у суміші оцтової кислоти (30 мл), води (30 мл) і  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) і перемішували реакційну суміш ще протягом 1 години. Реакційну суміш розчиняли в етилацетаті, промивали розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , водою і насиченим розчином солі, концентрували і хроматографували на силікагелі з використанням 5-25 % суміші етилацетат/гексани.

## 45 Приклад 9В

Метил 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(фенілсульфініл)бензоат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1С сполукою прикладу 9А в прикладі 1D.

## 50 Приклад 9С

4-(4-((4'-Хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(фенілсульфініл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 9В в прикладі 1Е.

## 55 Приклад 9D

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(фенілсульфініл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 9С у прикладі 1G.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6/\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,51 (с, 1H), 7,85 (дд, 2H),

7,64 (д, 2H), 7,48 (м, 8H), 7,32 (м, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,14 (м, 4H), 6,97 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,35 (д, 2H), 3,34 (м, 6H), 3,27 (т, 2H), 2,74 (уш.с, 4H), 1,93 (м, 1H), 1,64 (д, 2H), 1,28 (м, 2H).

Приклад 10

2-бензил-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 10А

Метил 2-бензил-4-фторбензоат.

5-фтор-2-(метоксикарбоніл)фенілборонову кислоту (1,00 г), бензилбромід (0,50 мл),  $K_2CO_3$  (1,75 г) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) ( $PdCl_2(dppf)$ ) (0,17 г) перемішували в тетрагідрофурані (20 мл) при 60°C протягом 24 годин. Реакційну суміш хроматографували на силікагелі з використанням 2 % суміші етилацетат/гексани.

Приклад 10В

Метил 2-бензил-4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

15 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1С сполукою прикладу 10А в прикладі 1D.

Приклад 10С

2-Бензил-4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 10В в прикладі 1Е.

20 Приклад 10D

2-Бензил-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

25 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 10С у прикладі 1G.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6/D_2O$ )  $\delta$  8,55 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,38-7,56 (м, 10H), 7,25 (м, 2H), 6,96 (д, 2H), 6,83 (с, 2H), 6,75 (д, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,85 (дд, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,37 (д, 2H), 3,25 (т, 2H), 3,20 (уш.с, 4H), 2,44 (уш.с, 4H), 1,91 (м, 1H), 1,63 (д, 2H), 1,29 (м, 2H).

Приклад 11

30 2-Бензил-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 10С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 2А у прикладі 1G.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,70 (уш.с, 1H), 7,48 (м, 6H), 6,88 (м, 6H), 6,62 (м, 6H), 6,42 (дд, 2H), 3,83 (дд, 4H), 3,24 (м, 6H), 2,96 (м, 4H), 1,82 (м, 2H), 1,63 (м, 3H), 1,18 (м, 4H).

35 Приклад 12

2-Бензил-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

40 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 10С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7А у прикладі 1G.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,90 (уш.с, 1H), 8,80 (м, 1H), 8,54 (д, 1H), 7,91 (дд, 1H), 7,48 (м, 7H), 7,40 (д, 2H), 7,26 (д, 2H), 6,97 (дд, 2H), 6,86 (м, 2H), 6,76 (д, 1H), 4,04 (м, 5H), 3,72 (м, 4H), 3,56 (м, 2H), 3,40 (м, 8H), 3,21 (м, 4H), 2,34 (м, 2H), 1,98 (м, 2H).

Приклад 13

45 4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(2-фенілетил)бензамід

Приклад 13А

Метил 4-фтор-2-фенетилбензоат

50 Метил 2-бром-4-фторбензоат (1,00 г), (Е)-стирилборонову кислоту (0,89 г), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,50 г) і  $DO_2PO_4$  (2,28 г) перемішували в діоксані (17 мл) при 90°C протягом 24 годин. Реакційну суміш хроматографували на силікагелі з використанням 1-5 % суміші етилацетат/гексани. Продукт у метанолі (10 мл) додавали до 20 % мас. Свіжовисушеного 5 % Pd-C і перемішували 4 дні в присутності  $H_2$  у посудині для роботи під тиском. Суміш фільтрували через нейлонову мембрану і концентрували.

Приклад 13В

55 Метил 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-фенетилбензоат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1С сполукою прикладу 13А в прикладі 1D.

Приклад 13С

4-(4-((4'-Хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-фенетилбензойна кислота



Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 13B в прикладі 1E.

Приклад 13D

4-(4-((4'-Хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)фенілсульфоніл)-2-фенетилбензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 13C у прикладі 1G.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6/D_2O$ )  $\delta$  8,62 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,35-7,52 (м, 6H), 7,19 (м, 2H), 7,13 (м, 2H), 6,99 (м, 4H), 6,83 (д, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,65 (с, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,24 (м, 2H), 3,18 (т, 2H), 3,11 (уш.с, 4H), 2,91 (т, 2H), 2,48 (м, 2H), 2,38 (уш.с, 4H), 1,81 (м, 1H), 1,54 (д, 2H), 1,23 (м, 2H).

Приклад 14

2-(Бензиламіно)-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 14A

Метил 2-(бензиламіно)-4-фторбензоат

Метил 2-аміно-4-фторбензоат (0,90 г), бензальдегід (0,54 мл), триацетоксиборгідрид натрію (1,58 г) і оцтову кислоту (0,3 мл) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили метанолом, концентрували і хроматографували на силікагелі з використанням 5 % суміші етилацетат/гексани.

Приклад 14B

Метил 2-(бензиламіно)-4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1C сполукою прикладу 14A в прикладі 1D.

Приклад 14C

2-(Бензиламіно)-4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 14B в прикладі 1E.

Приклад 14D

2-(Бензиламіно)-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 14C у прикладі 1G.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6/D_2O$ )  $\delta$  8,58 (д, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,59 (д, 2H), 7,48 (м, 2H), 7,43 (м, 4H), 7,20-7,29 (м, 8H), 6,15 (д, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,85 (м, 2H), 3,49 (м, 2H), 3,33 (м, 2H), 3,26 (т, 2H), 3,12 (уш.с, 4H), 2,39 (уш.с, 4H), 1,90 (м, 1H), 1,62 (д, 2H), 1,27 (м, 2H).

Приклад 15

2-Аніліно-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 15A

Метил 4-фтор-2-(феніламіно)бензоат

Метил 2-бром-4-фторбензоат (1,00 г), анілін (0,47 мл), ацетат паладію(II) (0,048 г), 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-динафтил (0,214 г) і  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,08 г) у толуолі (12 мл) перемішували при 90°C протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували і хроматографували на силікагелі з використанням 5-50 % суміші етилацетат/гексани.

Приклад 15B

Метил 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(феніламіно)бензоат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1C сполукою прикладу 15A в прикладі 1D.

Приклад 15C

4-(4-((4'-Хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(феніламіно)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 15B в прикладі 1E.

Приклад 15D

2-Аніліно-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 15C у прикладі 1G.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,55 (уш.с, 1H), 8,56 (м, 2H), 7,92 (д, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,47 (м, 6H), 7,25 (м, 4H), 7,12 (д, 2H), 6,95 (м, 2H), 6,53 (с, 1H), 6,38 (дд, 1H), 3,81 (дд, 2H), 3,37 (уш.с, 4H), 3,12 (уш.с, 4H), 2,41 (уш.с, 4H), 1,91 (м, 1H), 1,61 (уш.д, 2H), 1,23 (м, 4H).

## Приклад 16

2-Аніліно-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 15С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 2А у прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ 7,78 (д, 1H), 7,52 (д, 2H), 7,47 (м, 6H), 7,36 (м, 3H), 7,27 (м, 3H), 7,11 (м, 2H), 6,90 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,31 (д, 1H), 4,46 (с, 1H), 3,82 (м, 2H), 3,37 (с, 2H), 3,26 (т, 2H), 3,05 (уш.с, 4H), 2,93 (д, 2H), 2,37 (уш.с, 4H), 1,77 (м, 1H), 1,63 (д, 2H), 1,20 (м, 2H).

## Приклад 17

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-метокси-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

## Приклад 17А

Метил 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-метоксибензоат

Метил 4-бром-2-метоксибензойну кислоту (700 мг), сполуку прикладу 1В (983 мг), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (909 мг), тріс(дифенілденацетон)дипаладій(0) (78 мг) і 2-(ди-трет-бутилфосфіно)дифеніл (102 мг) перемішували в 1,2-диметоксітані (10 мл) при 80°C протягом 24 годин. Реакційну суміш хроматографували на силікагелі з використанням 20-50 % суміші етилацетат/гексани.

## Приклад 17В

4-(4-((4'-Хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-метоксибензойна кислота

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 17А в прикладі 1Е.

## Приклад 17С

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-метокси-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 17В в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 10,81 (уш.с, 1H), 8,64 (м, 2H), 7,96 (д, 1H), 7,20-7,54 (м, 10H), 6,52 (д, 1H), 6,46 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,40 (м, 4H), 3,27 (уш.с, 4H), 2,39 (уш.с, 4H), 1,91 (м, 1H), 1,62 (уш.д, 2H), 1,27 (м, 4H).

## Приклад 18

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

## Приклад 18А

Метил 4,4-диметил-2-(трифторметилсульфонілокси)циклогекс-1-енкарбоксилат

До суспензії промитого гексаном NaN (17 г) у хлористому метилені (700 мл) додавали по краплях 5,5-диметил-2-метоксикарбонілциклогексанон (38,5 г) при 0°C. Після перемішування протягом 30 хвилин суміш охолоджували до -78°C і додавали ангідрид трифторметансульфоїкислоти (40 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 24 годин. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили і концентрували, одержуючи продукт.

## Приклад 18В

Метил 2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-енкарбоксилат

Сполуку прикладу 18А (62,15 г), 4-хлорфенілборонову кислоту (32,24 г), Cs (64 г) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (2 г) у суміші 2:1 1,2-диметоксітан/метанол (600 мл) нагрівали при 70°C протягом 24 годин. Суміш концентрували. Додавали ефір (4×200 мл) і фільтрували суміш. Об'єднаний ефірний розчин концентрували, одержуючи продукт.

## Приклад 18С

(2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метанол

До суміші LiBH<sub>4</sub> (13 г) повільно додавали сполуку прикладу 18В (53,8 г) і простий ефір (400 мл) за допомогою шприца. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш гасили 1N HCl при охолодженні льодом. Суміш розбавляли водою й екстрагували ефіром (3×100 мл). Екстракти сушили і концентрували. Сирий продукт хроматографували на силікагелі з використанням 0-30 % суміші етилацетат/гексани.

## Приклад 18D

Метил 2-бром-4-(піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1В піперазином зі сполукою прикладу 1С метил 2-бром-4-фторбензоатом у прикладі 1D.

## Приклад 18Е

Метил 2-бром-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

До сполуки прикладу 18C (29,3 г) і триетиламіну (30 мл) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 мл) додавали за допомогою шприца  $\text{MsCl}$  (7,5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  і перемішували суміш протягом 1 хвилини. Додавали сполуку прикладу 18D (25 г) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суспензію промивали насиченим розчином солі, сушили і концентрували. Сирий продукт хроматографували на силікагелі з використанням 10-20 % суміші етилацетат/гексани.

5 Приклад 18F

Метил 4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-2-феноксibenзоат

10 Сполуку прикладу 18E (500 мг), фенол (195 мг),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (674 мг), 1-нафтойну кислоту (356 мг), комплекс трифлату міді(I) з толуолом (45 мг), етилацетат (0,016 мл) і сита 4Å (50 мг) у толуолі (2 мл) перемішували при  $105^\circ\text{C}$  протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчиняли в етилацетаті (100 мл) і воді (40 мл). Шари розділяли і промивали органічний шар 2х розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і насиченим розчином солі, сушили і концентрували. Сирий продукт хроматографували на силікагелі з використанням 20 % суміші етилацетат/гексани.

15 Приклад 18G

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-2-феноксibenзойна кислота

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 18F у прикладі 1E.

20 Приклад 18H

4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

25 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 18G і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7A у прикладі 1G.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,10 (уш.с, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,46 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,23 (д, 2H), 7,06 (дд, 2H), 6,99 (дд, 1H), 6,81 (д, 2H), 6,74 (д, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,62 (м, 4H), 3,46 (м, 2H), 3,13 (м, 4H), 2,76 (м, 2H), 2,48 (м, 2H), 2,22 (м, 6H), 1,97 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,40 (т, 2H), 1,06 (м, 7H), 0,94 (с, 3H).

Приклад 19

30 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Приклад 19A

Метил 5,5-диметил-2-(трифторметилсульфонілокси)циклогекс-1-енкарбоксилат

35 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи 4,4-диметил-2-метоксикарбонілциклогексанон 5,5-диметил-2-метоксикарбонілциклогексанон у прикладі 18A.

Приклад 19B

Метил 2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-енкарбоксилат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 18A сполукою прикладу 19A в прикладі 18B.

40 Приклад 19C

2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-еніл)метанол

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 18B сполукою прикладу 19B в прикладі 18C.

Приклад 19D

45 Метил 2-бром-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 18C сполукою прикладу 19C в прикладі 18E.

Приклад 19E

50 Метил 4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-2-феноксibenзоат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 18E сполукою прикладу 19D у прикладі 18F.

Приклад 19F

55 4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-2-феноксibenзойна кислота

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 19E у прикладі 1E.

Приклад 19G

4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 19F і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7А у прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,10 (уш.с, 1H), 8,71 (м, 1H), 8,42 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,21 (дд, 2H), 7,10 (д, 2H), 6,96 (дд, 1H), 6,78 (д, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,32 (с, 1H), 3,61 (м, 4H), 3,44 (м, 2H), 3,09 (м, 4H), 2,71 (м, 2H), 2,44 (м, 4H), 2,21 (м, 4H), 1,96 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,47 (т, 2H), 1,17 (м, 3H), 1,08 (м, 4H), 0,95 (с, 3H).

Приклад 20

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-5-ілокси)-N-([4-([3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Приклад 20А

Етил 2-(1H-індазол-5-ілокси)-4-фторбензоат

Етил 2,4-дифторбензоат (1,14 г), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,30 г) і 5-гідроксііндазол (0,90 г) перемішували при 110°C в диглімі (12 мл) протягом 24 годин. Розчин три рази промивали 1М розчином NaOH і насиченим розчином соли і сушили. Потім розчин концентрували, а сирий продукт хроматографували на силікагелі з використанням 20 % суміші етилацетат/гексани.

Приклад 20В

Трет-бутил 4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-карбоксилат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 18D N-трет-бутоксикарбонілпіперазином у прикладі 18Е.

Приклад 20С

1-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1А сполукою прикладу 20В в прикладі 1В.

Приклад 20D

Етил 2-(1H-індазол-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку прикладу 20А (330 мг), сполуку прикладу 20С (335 мг) і НК<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (191 мг) перемішували в диметилсульфоксиді (5 мл) при 140°C протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, три рази промивали водою, промивали насиченим розчином соли, сушили і концентрували. Сирий продукт хроматографували на силікагелі з використанням 30 % суміші етилацетат/гексани.

Приклад 20Е

2-(1H-індазол-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 20D у прикладі 1Е.

Приклад 20F

4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-5-ілокси)-N-([4-([3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 20Е і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7А у прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 13,03 (уш.с, 1H), 11,25 (уш.с, 1H), 8,70 (м, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,94 (дд, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,06 (м, 4H), 6,96 (дд, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,23 (с, 1H), 3,61 (м, 4H), 3,44 (м, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,42 (м, 4H), 2,18 (м, 4H), 1,99 (м, 2H), 1,91 (д, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,17 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 21

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-5-ілокси)-N-([4-([1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Приклад 21А

4-(1-метилпіперидин-4-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін 4-аміно-N-метилпіперидином у прикладі 1F.

Приклад 21В

4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-5-ілокси)-N-([4-([1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 20Е і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 21А у прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 12,80 (уш.с, 1H), 10,70 (уш.с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,87 (д,

1H), 7,70 (дд, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,36 (д, 2H), 7,06 (м, 2H), 6,95 (м, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 6,24 (с, 1H), 3,35 (м, 4H), 3,18 (м, 2H), 3,00 (м, 2H), 2,80 (м, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,20 (м, 4H), 1,99 (м, 2H), 1,91 (с, 3H), 1,54 (м, 1H), 1,41 (т, 2H), 1,22 (м, 2H), 1,09 (с, 6H).

Приклад 22

- 5 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілокси)бензамід

Приклад 22A

Етил 4-фтор-2-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілокси)бензоат

- 10 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку 5-гідроксихіназол на 5-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідрохінолін у прикладі 20A.

Приклад 22B

Етил 4-(4-((2-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілокси)бензоат

- 15 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 20A сполукою прикладу 22A в прикладі 20D.

Приклад 22C

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілокси)бензойна кислота

- 20 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 22B у прикладі 1E.

Приклад 22D

4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілокси)бензамід

- 25 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 22C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7A у прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (уш.с, 1H), 8,83 (м, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,21 (дд, 2H), 7,06 (д, 2H), 6,62 (м, 2H), 6,42 (д, 1H), 6,11 (д, 1H), 5,61 (уш.с, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,61 (м, 4H), 3,48 (м, 2H), 3,17 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,74 (м, 2H), 2,63 (м, 2H), 2,44 (м, 4H), 2,19 (м, 4H), 1,97 (м, 4H), 1,79 (м, 4H), 1,41 (т, 2H), 1,17 (м, 4H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 23

4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілокси)бензамід

- 35 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 22C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 21A у прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,10 (уш.с, 1H), 8,71 (м, 1H), 8,42 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,21 (дд, 2H), 7,10 (д, 2H), 6,96 (дд, 1H), 6,78 (д, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,32 (с, 1H), 3,61 (м, 4H), 3,44 (м, 2H), 3,09 (м, 4H), 2,71 (м, 2H), 2,44 (м, 4H), 2,21 (м, 4H), 1,96 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,47 (т, 2H), 1,17 (м, 3H), 1,08 (м, 4H), 0,95 (с, 3H).

Приклад 24

4-(4-([4'-Хлор-4-(піролідин-1-ілметил)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

- 45 Приклад 24A

Метил 5-форміл-2-(трифторметилсульфонілокси)бензоат

Ангідрид трифторметансульфокислоти (7,74 мл) додавали до метил 5-форміл-2-гідроксибензоату (7,5 г) у 150 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при 0°C і реакційну суміш перемішували і залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 мл), промивали 3× насиченим розчином солі, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Продукт використовували без додаткового очищення.

Приклад 24B

Метил 4'-хлор-4-формілдифеніл-2-карбоксилат

- 55 Сполука прикладу 24A (14,5 г), 4-хлорфенілборонову кислоту (6,88 г), Cs (12,2 г) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) перемішували при 70°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували і концентрували. Сирий продукт розчиняли в етилацетаті (250 мл), промивали 3×1M NaOH і насиченим розчином солі, концентрували і хроматографували на силікагелі з використанням 10 % суміші етилацетат/гексани.

Приклад 24C

- 60 Метил 4'-хлор-4-(піролідин-1-ілметил)дифеніл-2-карбоксилат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 24В і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат піролідіном у прикладі 1А.

Приклад 24D

(4'-Хлор-4-(піролідін-1-ілметил)дифеніл-2-іл)метанол

5 DIBAL у гексанах (1М, 5,9 мл) додавали до сполуки прикладу 24С (650 мг) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) при 0°C і перемішували реакційну суміш протягом 20 хвилин. Реакційну суміш гасили, повільно додаючи метанол (2 мл) і 1М NaOH (10 мл) і двічі екстрагували отриманий розчин етилацетатом. Екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Продукт використовували без додаткового очищення.

10 Приклад 24Е

4'-Хлор-4-(піролідін-1-ілметил)дифеніл-2-карбальдегід

Періодинан Десс-Мартіна (1,30 г) додавали до сполуки прикладу 24D (770 мг) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) при кімнатній температурі і перемішували реакційну суміш протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували і хроматографували на силікагелі з використанням 1 % триетиламіну в 25 % суміші етилацетат/гексани.

15 Приклад 24F

Метил 2-(1Н-індол-4-ілокси)-4-фторбензоат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи 5-гідроксііндазол 4-гідроксиіндолом і етил 2,4-дифторбензоат метил 2,4-дифторбензоатом у прикладі 20А.

20 Приклад 24G

Трет-бутил 4-(3-(1Н-індол-4-ілокси)-4-(метоксикарбоніл)феніл)піперазин-1-карбоксилат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 20А сполукою прикладу 24F і сполуку прикладу 20С трет-бутил піперазин-1-карбоксилатом у прикладі 20D.

Приклад 24H

25 Метил 2-(1Н-індол-4-ілокси)-4-(піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1А сполукою прикладу 24G у прикладі 1В.

Приклад 24I

Метил 2-(1Н-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(піролідін-1-ілметил)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

30 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 24Е і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 24Н в прикладі 1А.

Приклад 24J

35 2-(1Н-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(піролідін-1-ілметил)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 24I у прикладі 1Е.

Приклад 24DO

40 4-(4-([4'-Хлор-4-(піролідін-1-ілметил)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 24J у прикладі 1G.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,52 (уш.с, 1Н), 11,26 (с, 1Н), 10,68 (уш.с, 1Н), 8,61 (дд, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 8,19 (уш.с, 1Н), 7,66 (д, 2Н), 7,54 (м, 3Н), 7,36 (м, 2Н), 7,28 (с, 1Н), 7,24 (д, 1Н), 7,05 (д, 1Н), 6,95 (дд, 1Н), 6,75 (д, 1Н), 6,35 (м, 2Н), 6,26 (с, 1Н), 4,38 (м, 3Н), 3,85 (дд, 2Н), 3,61 (м, 4Н), 3,24 (м, 4Н), 3,09 (м, 4Н), 2,85 (м, 2Н), 2,35 (м, 2Н), 2,02 (м, 2Н), 1,87 (м, 4Н), 1,60 (м, 2Н), 1,25 (м, 2Н).

Приклад 25

50 4-(4-([4'-Хлор-4-(2-піролідін-1-ілетил)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 25А

Метил 4'-хлор-4-(2-оксоетил)дифеніл-2-карбоксилат

До розчину (метоксиметил)дифенілфосфіноksиду (1,62 г) у 40 мл тетрагідрофурану при -78°C додавали діізопропіламід літію (2М, 3,3 мл) і після перемішування протягом 3 хвилин додавали сполуку прикладу 24В (1,57 г) і нагрівали розчин до кімнатної температури. Додавали NaN (230 мг) і 40 мл N, N-диметилформаміду і нагрівали суміш до 60°C протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували і виливали в розчин  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ . Отриманий розчин двічі екстрагували простим ефіром, а об'єднані екстракти двічі промивали водою і насиченим розчином соли і концентрували. Сиру суміш енолових ефірів розчиняли в 1М HCl (50 мл) і діоксані (50 мл) і перемішували при 60°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували і

вливали в розчин  $\text{NaHCO}_3$ . Отриманий розчин двічі екстрагували простим ефіром, а об'єднані екстракти промивали водою і насиченим розчином соли і концентрували. Продукт використовували без додаткового очищення.

Приклад 25B

5 Метил 4'-хлор-4-(2-піролідин-1-іл)етил)дифеніл-2-карбоксилат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 25A і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат піролідином у прикладі 1A.

Приклад 25C

(4'-Хлор-4-(2-піролідин-1-іл)етил)дифеніл-2-іл)метанол

10 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 24C сполукою прикладу 25B в прикладі 24D.

Приклад 25D

4'-Хлор-4-(2-піролідин-1-іл)етил)дифеніл-2-карбальдегід

15 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 24D сполукою прикладу 25C у прикладі 24E.

Приклад 25E

Метил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(2-піролідин-1-іл)етил)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

20 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 25D і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 24H у прикладі 1A.

Приклад 25F

2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(2-піролідин-1-іл)етил)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

25 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 25E в прикладі 1E.

Приклад 25G

4-(4-([4'-Хлор-4-(2-піролідин-1-іл)етил]-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

30 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 25F у прикладі 1G.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,15 (с, 1H), 8,47 (т, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,44 (м, 4H), 7,22 (м, 3H), 7,10 (д, 1H), 6,92 (м, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,34 (д, 1H), 6,26 (с, 2H), 3,87 (дд, 2H), 3,61 (м, 4H), 3,10-3,24 (м, 11H), 2,97 (м, 4H), 2,31 (м, 4H), 1,89 (м, 4H), 1,61 (м, 2H), 1,26 (м, 2H).

35 Приклад 26

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-циклопентилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Приклад 26A

Етил 2-(1H-індол-5-ілокси)-4-фторбензоат

40 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи 5-гідроксііндазол 5-гідроксиіндолом у прикладі 20A.

Приклад 26B

Етил 2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

45 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 20A сполукою прикладу 26A в прикладі 20D.

Приклад 26C

2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

50 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 26B у прикладі 1E.

Приклад 26D

4-(1-циклопентилпіперидин-4-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

55 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін 1-циклопентилпіперидин-4-аміном у прикладі 1F.

Приклад 26E

4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-циклопентилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

60 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 26C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 26D у прикладі 1G.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,

диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,13 (уш.с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,35 (м, 4H), 7,04 (м, 4H), 6,80 (д, 1H), 6,61 (д, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 3,84 (м, 2H), 3,24 (м, 4H), 2,99 (м, 4H), 2,85 (м, 2H), 2,71 (м, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (м, 4H), 1,50-1,70 (м, 6H), 1,38 (м, 2H), 1,17 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

5 Приклад 27

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]3-ізобутилпіперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Приклад 27A

Метил 2-бром-4-метилпентаноат

10 До концентрованої HBr (48 %) (20 мл) у воді (214 мл) додавали KBr (17,6 г), охолоджували до 0°C, потім нітрит натрію (5,2 г), відразу весь, потім DL-лейцин (5,2 г) у вигляді декількох порцій. Реакційну суміш перемішували механічно при 0°C протягом 1,5 годин, потім екстрагували 2× 200 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином соли і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування і концентрування отриману олію розчиняли в суміші CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/метанол і обробляли 0,2M (TMS)CHN<sub>2</sub> в ефірі (30 мл) при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш концентрували, а потім очищали флеш-хроматографією з використанням 97,5/2,5 суміші гексан/етилацетат.

15 Приклад 27B

3-Ізобутилпіперазин-2-он

20 Сполуку прикладу 27A (2,2 г) у етанолі (15 мл) додавали по краплях протягом 2,5 годин до перемішаного киплячого розчину етан-1,2-діаміну (13,2 мл) у етанолі (60 мл). Нагрівання продовжували ще протягом 2,5 годин, потім додавали NaOEt у етанолі (21 мас., 4,0 мл) і нагрівали ще протягом 90 хвилин. Після цього реакційну суміш охолоджували і концентрували. Після розтирання з ефіром вказану в заголовку сполуку використовували без очищення.

25 Приклад 27C

4'-Хлордифеніл-2-карбальдегід

30 До 2-бромбензальдегіду (2,3 мл) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) у толуолі (50 мл) додавали 4-хлорфенілборонову кислоту (4,0 г) і 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70 мл). Суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом однієї години. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином соли, а об'єднані водні шари знову екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Сиру речовину очищали флеш-хроматографією з використанням 97,5/2,5 суміші гексан/етилацетат.

Приклад 27D

35 4-((4'-Хлордифеніл-2-іл)метил)-3-ізобутилпіперазин-2-он

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 27B в прикладі 1A.

Приклад 27E

1-((4'-Хлордифеніл-2-іл)метил)-2-ізобутилпіперазин

40 До розчину сполуки прикладу 27D у тетрагідрофурані (3,6 мл) додавали комплекс боран-метилсульфід (10 M в тетрагідрофурані) (0,24 мл). Реакційну суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 16 годин, потім охолоджували на бані з льодом/водою. Обережно додавали метанол (5 мл) і перемішували суміш на холоду протягом 75 хвилин. Додавали 4N HCl у діоксані (0,65 мл) і нагрівали реакційну суміш при кипінні зі зворотним холодильником протягом 60 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури додавали 1N NH<sub>4</sub>OH (2,6 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 15 хвилин. Після цього реакційну суміш концентрували, повторно розчиняли в метанолі, концентрували, повторно розчиняли в толуолі і концентрували. Сиру тверду речовину суспендували в суміші CHCl<sub>3</sub>/метанол, тверду речовину відфільтровували, а фільтрат концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

50 Приклад 27F

Метил 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)-3-ізобутилпіперазин-1-іл)-2-феноксibenзоат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1B сполукою прикладу 27E в прикладі 1D.

55 Приклад 27G

4-(4-((4'-Хлордифеніл-2-іл)метил)-3-ізобутилпіперазин-1-іл)-2-феноксibenзойна кислота

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 27F у прикладі 1E.

Приклад 27H



4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]3-ізобутилпіперазин-1-іл}-N-[(3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл]-2-феноксibenзамід

Сполуку прикладу 27G (13 мг), сполуку прикладу 1F (7 мг), гідрохлорид 1-етил-3-[3-(диметиламіно)пропіл]карбодііміду (8 мг) і 4-диметиламінопіридин (5 мг) перемішували в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) протягом 24 годин. Продукт очищали препаративною ВЕРХ із використанням колонки С18, 250×50 мм, 10 мк; і елюювання з градієнтом 20-100 %  $\text{CH}_3\text{CN}$  vs. 0,1 % трифтороцтової кислоти у воді, одержуючи продукт у вигляді трифторацетатної солі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,62 (уш.с, 1Н), 9,10 (уш.с, 1Н), 8,65 (т, 1Н), 8,47 (д, 1Н), 7,77 (дд, 1Н), 7,70 (уш.с, 1Н), 7,50 (м, 5Н), 7,39 (м, 3Н), 7,25 (м, 2Н), 7,18 (д, 1Н), 7,01 (дд, 1Н), 6,83 (м, 2Н), 6,76 (м, 1Н), 6,40 (уш.с, 1Н), 4,70 і 4,15 (обидва дуже ш. с, всього 1Н), 3,85 (дд, 2Н), 3,60 (дуже ш. с, 1Н), 3,32, 3,27, 3,24, 3,06 (усі м, всього 11Н), 1,90 (м, 1Н), 1,62 (м, 3Н), 1,30 (м, 4Н), 0,70 (уш.м, 6Н).

Приклад 28

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(4-(2,4-діоксо-3-азабіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)феніл)сульфоніл]-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 1Е і сполуку прикладу 1F на 4-(2,4-діоксо-3-азабіцикло[3.2.0]гептан-3-іл)бензолсульфонамід у прикладі 27Н.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,87 (уш.с, 1Н), 9,58 (уш.с, 1Н), 7,93 (д, 2Н), 7,71 (уш.с, 1Н), 7,54 (м, 7Н), 7,35 (м, 5Н), 7,10 (дд, 1Н), 6,89 (д, 2Н), 6,78 (дд, 1Н), 6,42 (с, 1Н), 4,37 (уш.с, 1Н), 3,78 (уш.с, 1Н), 3,43 (м, 4Н), 3,22, 3,00, 2,85 (усі дуже ш. с, всього 6Н), 2,62 (м, 2Н), 2,18 (м, 2Н).

Приклад 29

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(4-(4-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл)феніл)сульфоніл]-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 1Е і сполуку прикладу 1F на 4-(4-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл)бензолсульфонамід у прикладі 27Н.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,87 (уш.с, 1Н), 11,20 (с, 1Н), 9,58 (уш.с, 1Н), 7,90 (д, 2Н), 7,83 (д, 2Н), 7,50 (м, 5Н), 7,32 (м, 5Н), 7,08 (дд, 1Н), 6,85 (д, 2Н), 6,76 (дд, 1Н), 6,43 (с, 1Н), 4,38 (уш.с, 1Н), 3,80 (уш.с, 1Н), 3,60 (м, 2Н), 3,40 (м, 2Н), 3,21, 3,00, 2,84 (усі уш.с, всього 6Н), 2,75 (дд, 1Н), 2,28 (д, 1Н), 1,08 (д, 3Н).

Приклад 30

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(4-(3,3-диметил-2-оксоазетидин-1-іл)феніл)сульфоніл]-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 1Е і сполуку прикладу 1F на 4-(3,3-диметил-2-оксоазетидин-1-іл)бензолсульфонамід у прикладі 27Н.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,62 (уш.с, 1Н), 9,58 (уш.с, 1Н), 7,80 (д, 2Н), 7,72 (уш.с, 1Н), 7,50 (м, 5Н), 7,40 (м, 4Н), 7,33 (м, 3Н), 7,08 (дд, 1Н), 6,85 (д, 2Н), 6,76 (дд, 1Н), 6,41 (с, 1Н), 4,38 (уш.с, 1Н), 3,77 (уш.с, 1Н), 3,58 (с, 2Н), 3,45 (м, 2Н), 3,21, 3,00, 2,84 (усі уш.с, всього 6Н), 1,32 (с, 6Н).

Приклад 31

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(4-(4-нітро-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)сульфоніл]-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 1Е і сполуку прикладу 1F на 4-(4-нітро-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)бензолсульфонамід у прикладі 27Н.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,98 (уш.с, 1Н), 9,58 (уш.с, 1Н), 9,11 (с, 1Н), 8,21 (д, 2Н), 8,05 (д, 2Н), 7,70 (уш.с, 1Н), 7,50 (м, 5Н), 7,39 (м, 2Н), 7,30 (м, 1Н), 7,24 (м, 2Н), 7,00 (дд, 1Н), 6,82 (д, 2Н), 6,78 (дд, 1Н), 6,43 (с, 1Н), 4,38 (уш.с, 1Н), 3,77 (уш.с, 1Н), 3,45 (м, 2Н), 3,21, 3,00, 2,84 (усі уш.с, всього 6Н).

Приклад 32

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-фенокси-N-[(2-(2-піперидин-1-ілетокси)феніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 1Е і сполуку прикладу 1F на 2-(2-(піперидин-1-іл)етокси)бензолсульфонамід у прикладі 27Н.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,65 (уш.с, 1Н), 9,77 (уш.с, 1Н), 8,95 (уш.с, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,70 (уш.с, 1Н), 7,68 (м, 1Н), 7,50 (м, 5Н), 7,36 (м, 5Н), 7,23 (д, 1Н), 7,15 (м, 2Н), 6,90 (д, 2Н), 6,78 (дд, 1Н), 6,42 (с, 1Н), 4,40 (м, 3Н), 3,80 (уш.с, 1Н), 3,40, 3,20, 3,00, 2,90 (усі дуже ш.м, всього 13Н), 1,63 (м, 5Н), 1,27 (дуже ш. с, 1Н).

Приклад 33

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(3-[(1-етилпіролідин-2-іл)метил]аміно)карбоніл]-4-метоксифеніл)сульфоніл]-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 1E і сполуку прикладу 1F на N-((1-етилпіролідін-2-іл)метил)-2-метокси-5-сульфамойлбензамід у прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,75 (уш.с, 1H), 9,70 (уш.с, 1H), 9,25 (уш.с, 1H), 8,62 (т, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,70 (уш.с, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,40 (м, 2H), 7,10 (м, 5H), 7,09 (дд, 1H), 6,85 (д, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 4,39 (уш.с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,77 (уш.с, 1H), 3,60 (м, 4H), 3,55-2,80 (конверт, 10H), 2,12 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,85 (м, 2H), 1,23 (т, 3H).

Приклад 34

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(1-нафтилокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 34A

Метил 2-бром-4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1C на 2-бром-4-фторбензоат у прикладі 1D.

Приклад 34B

Метил 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(нафталін-1-ілокси)бензоат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 18E на сполуку прикладу 34A і фенол на 1-нафтол у прикладі 18F.

Приклад 34C

4-(4-((4'-Хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(нафталін-1-ілокси)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 34B у прикладі 1E.

Приклад 34D

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(1-нафтилокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 34C в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,82 (уш.с, 1H), 9,50 (уш.с, 1H), 8,58 (т, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,70 (уш.с, 1H), 7,50 (м, 8H), 7,38 (м, 4H), 7,20 (дд, 1H), 6,82 (м, 2H), 6,55 (с, 1H), 6,45 (д, 1H), 4,38 (уш.с, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,78 (уш.с, 1H), 3,27 (м, 6H), 3,22, 3,02, 2,85 (всі уш.с, всього 6H), 1,84 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,29 (м, 2H).

Приклад 35

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(2-нафтилокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 35A

1-(Дифторметилсульфоніл)-2-фторбензол

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 18E сполукою прикладу 34A і фенол на 2-нафтол у прикладі 18F.

Приклад 35B

4-(4-((4'-Хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(нафталін-2-илокси)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 35A в прикладі 1E.

Приклад 35C

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(2-нафтилокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 35B в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,80 (уш.с, 1H), 9,55 (уш.с, 1H), 8,50 (т, 1H), 8,39 (д, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,69 (уш.с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,50 (м, 6H), 7,37 (м, 5H), 7,18 (дд, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,81 (дд, 1H), 6,77 (д, 1H), 6,56 (д, 1H), 4,38 (уш.с, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,78 (уш.с, 1H), 3,27 (м, 6H), 3,22, 3,02, 2,85 (всі уш.с, всього 6H), 1,84 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,29 (м, 2H).

Приклад 36

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(2-нафтилокси)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 35B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7A у прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,80 (уш.с, 1H), 9,61 (уш.с, 2H), 8,57 (т, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,66 (м, 2H), 7,50 (м, 6H), 7,40 (м, 5H), 7,18 (дд, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,38 (уш.с, 1H), 4,00 (м, 2H), 3,80 (уш.с, 1H), 3,40 (м, 8H), 3,30-2,80 (конверт, 10H), 1,92 (м, 2H).

Приклад 37

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(2-нафтилокси)-N-({4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 35B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 163A у прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,82 (уш.с, 1H), 9,58 (уш.с, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,90 (м, 2H), 7,70 (д, 1H), 7,69 (уш.с, 1H), 7,65 (дд, 1H), 7,50 (м, 7H), 7,36 (м, 3H), 7,18 (м, 2H), 7,05 (д, 1H), 6,81 (дд, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,56 (д, 1H), 4,38 (уш.с, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,78 (уш.с, 1H), 3,23 (м, 4H), 3,22, 3,02, 2,85 (всі уш.с, всього 6H), 3,15 (м, 2H), 1,80 (м, 1H), 1,55 (м, 2H), 1,22 (м, 2H).

Приклад 38

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(хінолін-7-ілокси)бензамід

Приклад 38A

Метил 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(хінолін-7-ілокси)бензоат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 18E сполукою прикладу 34A і фенол на хінолін-7-ол у прикладі 18F.

Приклад 38B

4-(4-((4'-Хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(хінолін-7-ілокси)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 38A в прикладі 1E.

Приклад 38C

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(хінолін-7-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 38B в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (д, 1H), 8,48 (т, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,50 (м, 4H), 7,45 (дд, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,30 (м, 2H), 6,95 (д, 1H), 6,86 (дд, 1H), 6,83 (д, 1H), 6,71 (д, 1H), 4,38 (уш.с, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,78 (уш.с, 1H), 3,30-2,80 (конверт, 12H), 1,84 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,25 (м, 2H).

Приклад 39

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(хінолін-6-ілокси)бензамід

Приклад 39A

Метил 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(хінолін-6-ілокси)бензоат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 18E сполукою прикладу 34A і фенол на хінолін-6-ол у прикладі 18F.

Приклад 39B

4-(4-((4'-Хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(хінолін-6-ілокси)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 39A в прикладі 1E.

Приклад 39C

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(хінолін-6-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 39B в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (уш.с, 1H), 9,65 (уш.с, 1H), 8,80 (д, 1H), 8,46 (т, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,50 (м, 6H), 7,45 (дд, 1H), 7,37 (м, 4H), 7,02 (д, 1H), 6,83 (дд, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,63 (д, 1H), 4,38 (уш.с, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,78 (уш.с, 1H), 3,40-2,80 (конверт 12H), 1,87 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,26 (м, 2H).

Приклад 40

4-{4-[(4'-Хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 40A

1-(Триізопропілсиліл)-1H-індол-5-ол

5-Бензилоксііндол (1,0 г) обробляли NaN (135 мг) і триізопропілсилілхлоридом (1,0 г) у тетрагідрофурані протягом 1 години, очищали флеш-хроматографією (98/2 етилацетат/гексани), потім дебензилювали в етанолі (35 мл) з використанням каталізатора Перельмана (0,19 г) і балона з воднем.

Приклад 40B

Метил 2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 18E сполукою прикладу 34A і фенол на сполуку прикладу 40A в прикладі 18F. У даному прикладі сиру речовину,

отриману при утворенні простого ефіру, перед очищенням десилілували з використанням фториду тетрабутиламонію в суміші тетрагідрофуран/вода 95/5.

Приклад 40C

2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

5 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 40B в прикладі 1E.

Приклад 40D

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

10 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 40C в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,40 (уш.с, 1H), 11,17 (с, 1H), 9,50 (дуже ш.с, 1H), 8,61 (т, 1H), 8,57 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,70 (уш.с, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,36 (м, 5H), 7,10 (с, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,83 (дд, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,37 (м, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,30 (уш.с, 1H), 3,84 (дд, 2H), 3,70 (уш.с, 1H), 3,30 (м, 6H), 3,20, 2,95, 2,80 (все уш.со, всього 6H), 1,86 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,25 (м, 2H).

Приклад 41

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(ізохінолін-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 41A

20 Метил 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(ізохінолін-5-ілокси)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 18E сполукою прикладу 34A і фенол на ізохінолін-5-ол в прикладі 18F.

Приклад 41B

4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(ізохінолін-5-ілокси)бензойна кислота

25 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 41A в прикладі 1E.

Приклад 41C

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(ізохінолін-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

30 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 41B в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (уш.с, 1H), 9,55 (дуже ш.с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,47 (м, 2H), 8,14 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,65 (уш.с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,45 (м, 6H), 7,29 (м, 4H), 6,80 (м, 2H), 6,60 (м, 2H), 4,38 (уш.с, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,78 (уш.с, 1H), 3,24 (м, 6H), 3,22, 3,00, 2,85 (все уш.со, всього 6H), 1,87 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,26 (м, 2H).

35 Приклад 42

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(4-{{3-(диметиламіно)пропіл}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(ізохінолін-5-ілокси)бензамід

40 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 41B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 154A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (уш.с, 1H), 9,38 (дуже ш.с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,54 (т, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,62 (уш.с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,45 (м, 5H), 7,29 (м, 4H), 6,80 (м, 2H), 6,60 (м, 2H), 4,23 (уш.с, 1H), 3,78 (уш.с, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,35-2,80 (конверт, 8H), 3,08 (м, 2H), 2,72, 2,70 (обидва с, всього 6H), 1,87 (м, 2H).

Приклад 43

45 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(4-{{3-(диметиламіно)пропіл}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(хінолін-6-ілокси)бензамід

50 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 39B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 154A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,96 (уш.с, 1H), 9,38 (дуже ш.с, 1H), 8,77 (дд, 1H), 8,51 (т, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,70 (уш.с, 1H), 7,50 (м, 6H), 7,38 (м, 5H), 6,98 (д, 1H), 6,83 (дд, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,63 (д, 1H), 4,38 (уш.с, 1H), 3,78 (уш.с, 1H), 3,42 (м, 2H), 3,35-2,80 (конверт, 8H), 3,15 (м, 2H), 2,81, 2,79 (обидва с, всього 6H), 1,93 (м, 2H).

Приклад 44

55 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(4-{{3-(диметиламіно)пропіл}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 40C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 154A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) (11,40 (уш.с, 1H), 11,18 (с, 1H), 9,30 (дуже ш.с, 1H), 8,66 (т, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,40 (м, 4H), 7,30 (уш.с, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,10 (д, 1H),

6,84 (дд, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,35 (уш.с, 1H), 3,78 (уш.с, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,35-2,80 (конверт, 8H), 3,10 (м, 2H), 2,78, 2,76 (обидва с, всього 6H), 1,95 (м, 2H).

Приклад 45

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 45A

1-(Триізопропілсиліл)-1H-індол-4-ол

4-Бензилоксііндол (1,0 г) обробляли NaN (135 мг) і триізопропілсилілхлоридом (1,0 г) в тетрагідрофурані протягом 1 години, очищали флеш-хроматографією (98/2 етилацетат/гексани), потім дебензилювали в етанолі (35 мл) з використанням каталізатора Перельмана (0,19 г) і балону з воднем.

Приклад 45B

Метил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 18E сполукою прикладу 34A і фенол на сполуку прикладу 45A в прикладі 18F. В даному прикладі сиру речовину, отриману при утворенні простого ефіру, перед очищенням десилілювали з використанням фториду тетра-н-бутиламонію в суміші тетрагідрофуран/вода 95/5.

Приклад 45C

2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 45B в прикладі 1E.

Приклад 45D

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 45C в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,50 (уш.с, 1H), 11,24 (с, 1H), 9,50 (дуже ш.с, 1H), 8,61 (т, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,70 (уш.с, 1H), 7,64 (дд, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,30 (м, 4H), 7,15 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,92 (дд, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,33 (м, 2H), 6,23 (с, 1H), 4,30 (уш.с, 1H), 3,84 (дд, 2H), 3,70 (уш.с, 1H), 3,30 (м, 6H), 3,20, 2,95, 2,80 (все уш.со, всього 6H), 1,86 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,25 (м, 2H).

Приклад 46

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(4-({3-(диметиламіно)пропіл}аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 45C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 154A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,50 (дуже ш.с, 1H), 11,24 (с, 1H), 9,30 (уш.с, 1H), 8,66 (т, 1H), 8,53 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,39 (м, 2H), 7,30 (м, 2H), 7,148 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,96 (дд, 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,32 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,35 (уш.с, 1H), 3,78 (уш.с, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,35-2,80 (конверт, 8H), 3,10 (м, 2H), 2,78, 2,76 (обидва с, всього 6H), 1,95 (м, 2H).

Приклад 47

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(4-({3-(диметиламіно)пропіл}аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-6-ілокси)бензамід

Приклад 47A

1-(Триізопропілсиліл)-1H-індол-6-ол

6-Бензилоксііндол (1,0 г) обробляли NaN (135 мг) і триізопропілсилілхлоридом (1,0 г) в тетрагідрофурані протягом 1 години, очищали флеш-хроматографією (98/2 етилацетат/гексани), потім дебензилювали в етанолі (35 мл) з використанням каталізатора Перельмана (0,19 г) і балону з воднем.

Приклад 47B

Метил 2-(1H-індол-6-ілокси)-4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 18E сполукою прикладу 34A і фенол на сполуку прикладу 47A в прикладі 18F. В даному прикладі сиру речовину, отриману при утворенні простого ефіру, перед очищенням десилілювали з використанням фториду тетрабутиламонію в суміші тетрагідрофуран/вода 95/5.

Приклад 47C

2-(1H-індол-6-ілокси)-4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 47B в прикладі 1E.

Приклад 47D

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(4-{[3-(диметиламіно)пропіл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-6-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 47C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 154A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,50 (дуже ш.с, 1H), 11,00 (с, 1H), 9,38 (уш.с, 1H), 8,64 (т, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,65 (уш.с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,39 (м, 2H), 7,30 (м, 2H), 7,00 (д, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,70 (м, 2H), 6,42 (м, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,35 (уш.с, 1H), 3,78 (уш.с, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,35-2,80 (конверт, 8H), 3,10 (м, 2H), 2,78, 2,76 (обидва с, всього 6H), 1,95 (м, 2H).

Приклад 48

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(ізохінолін-7-ілокси)-N-[(4-{[3-морфолін-4-ілпропіл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Приклад 48A

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 18E сполукою прикладу 34A і фенол на ізохінолін-7-ол в прикладі 18F.

Приклад 48B

4-(4-{[3-(диметиламіно)пропіл]аміно}-3-нітрофеніл)метил]піперазин-1-іл)-2-(ізохінолін-7-ілокси)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 48A в прикладі 1E.

Приклад 48C

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(ізохінолін-7-ілокси)-N-[(4-{[3-морфолін-4-ілпропіл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 48B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,98 (дуже ш.с, 1H), 9,70 (дуже ш.с, 2H), 9,10 (с, 1H), 8,56 (т, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,70 (уш.с, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,50 (м, 5H), 7,40 (д, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,84 (м, 2H), 6,70 (д, 1H), 4,38 (уш.с, 1H), 4,00 (м, 2H), 3,80 (уш.с, 1H), 3,40 (м, 4H), 3,30-2,80 (конверт, 10H), 3,20 (м, 4H), 1,92 (м, 2H).

Приклад 49

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(4-{[3-(диметиламіно)пропіл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(ізохінолін-7-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 48B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 154A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,98 (дуже ш.с, 1H), 9,40 (уш.с, 2H), 9,10 (с, 1H), 8,56 (т, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,70 (уш.с, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,50 (м, 5H), 7,40 (д, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,84 (м, 2H), 6,70 (д, 1H), 4,38 (уш.с, 1H), 3,78 (уш.с, 1H), 3,42 (м, 2H), 3,35-2,80 (конверт, 8H), 3,15 (м, 2H), 2,81, 2,79 (обидва с, всього 6H), 1,93 (м, 2H).

Приклад 50

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-{[3-морфолін-4-ілпропіл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Приклад 50A

Метил-2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-еніл]метил]піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 34A сполукою прикладу 19D в прикладі 40B.

Приклад 50B

2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-еніл]метил]піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 50A в прикладі 1E.

Приклад 50C

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-{[3-морфолін-4-ілпропіл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 50B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,98 (уш.с, 1H), 11,20 (с, 1H), 9,70 (дуже ш.с, 1H), 9,35 (дуже ш.с, 1H), 8,71 (т, 1H), 8,62 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,12 (м, 4H), 6,87 (дд, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,98 (м, 2H), 3,50, 3,40, 3,30 (все м, всього 12H), 3,19 (м, 2H), 3,00 (м, 4H), 2,75 (уш.с, 2H), 2,23 (уш.м, 2H), 1,97 (уш.м, 2H), 1,43 (уш.т, 2H), 0,98 (с, 6H).

Приклад 51

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-(диметиламіно)пропіл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 50B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 154A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,42 (уш.с, 1H), 11,20 (с, 1H), 9,40 (дуже ш.с, 1H), 9,30 (дуже ш.с, 1H), 8,66 (т, 1H), 8,61 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,18 (д, 1H), 7,12 (м, 3H), 6,87 (дд, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 3,60 (уш.с, 2H), 3,50 (м, 4H), 3,35 (уш.с, 2H), 3,13 (м, 3H), 3,00 (уш.м, 2H), 2,78, 2,77 (обидва с, всього 6H), 2,70 (уш.с, 1H), 2,12 (уш.м, 2H), 1,97 (м, 4H), 1,42 (уш.т, 2H), 0,97 (с, 6H).

Приклад 52

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-([3-морфолін-4-ілпропіл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 26C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,40 (уш.с, 1H), 11,20 (с, 1H), 9,60 (дуже ш.с, 1H), 9,25 (дуже ш.с, 1H), 8,70 (т, 1H), 8,62 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,18 (д, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,09 (д, 2H), 6,87 (дд, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,20 (с, 1H), 3,98 (м, 2H), 3,50, 3,40, 3,30 (все м, всього 12H), 3,19 (м, 2H), 3,00 (м, 4H), 2,75 (уш.с, 2H), 2,18 (уш.м, 2H), 2,00 (уш.м, 4H), 1,43 (уш.т, 2H), 0,96 (с, 6H).

Приклад 53

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-(диметиламіно)пропіл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 55B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 154A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,41 (уш.с, 1H), 11,20 (с, 1H), 9,35 (дуже ш.с, 2H), 8,66 (т, 1H), 8,62 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,18 (д, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,09 (д, 2H), 6,87 (дд, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,20 (с, 1H), 3,50 (м, 4H), 3,35 (уш.с, 2H), 3,13 (м, 3H), 3,00 (уш.м, 2H), 2,78, 2,77 (обидва с, всього 6H), 2,70 (уш.с, 1H), 2,20 (уш.м, 2H), 2,00 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,42 (уш.т, 2H), 0,97 (с, 6H).

Приклад 54

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-([4-([3-морфолін-4-ілпропіл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Приклад 54A

Метил

2-(1Н-індол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 34A сполукою прикладу 19D в прикладі 45B.

Приклад 54B

2-(1Н-індол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 54A в прикладі 1E.

Приклад 54C

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-([4-([3-морфолін-4-ілпропіл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 54B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,50 (уш.с, 1H), 11,27 (с, 1H), 9,60 (дуже ш.с, 1H), 9,20 (дуже ш.с, 1H), 8,65 (т, 1H), 8,55 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,30 (дд, 1H), 7,12 (д, 2H), 7,10 (д, 2H), 7,00 (дд, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,46 (д, 1H), 6,30 (с, 1H), 6,23 (м, 1H), 3,98 (м, 2H), 3,60, 3,50, 3,40 (все м, всього 12H), 3,19 (м, 2H), 3,00 (м, 4H), 2,75 (уш.с, 2H), 2,23 (уш.м, 2H), 1,97 (уш.м, 4H), 1,43 (уш.т, 2H), 0,98 (с, 6H).

Приклад 55

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-([4-([3-морфолін-4-ілпропіл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Приклад 55A

Метил

2-(1Н-індол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи фенол сполукою прикладу 45A в прикладі 18F. При цьому сиру речовину, отриману при утворенні простого ефіру, перед очищенням десилілували з використанням фториду тетрабутиламонію в суміші тетрагідрофуран/вода 95/5.

Приклад 55B

5 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 55A в прикладі 1E.

Приклад 55C

10 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([4-([3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 55B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,50 (уш.с, 1H), 11,25 (с, 1H), 9,60 (дуже ш.с, 1H), 9,20 (дуже ш.с, 1H), 8,65 (т, 1H), 8,55 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,30 (дд, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,10 (м, 3H), 7,00 (дд, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,46 (д, 1H), 6,30 (с, 1H), 6,23 (м, 1H), 3,98 (м, 2H), 3,60, 3,50, 3,40 (все м, всього 12H), 3,19 (м, 2H), 3,00 (м, 4H), 2,75 (уш.с, 2H), 2,20 (уш.м, 2H), 2,00 (уш.м, 4H), 1,43 (уш.т, 2H), 0,98 (с, 6H).

Приклад 56

20 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-(диметиламіно)пропіл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 54B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 154A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,55 (уш.с, 1H), 11,27 (с, 1H), 9,40 (дуже ш.с, 1H), 9,35 (дуже ш.с, 1H), 8,65 (т, 1H), 8,55 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,30 (дд, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,10 (м, 3H), 7,00 (дд, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,46 (д, 1H), 6,30 (с, 1H), 6,23 (м, 1H), 3,50 (м, 4H), 3,35 (уш.с, 2H), 3,13 (м, 3H), 3,00 (уш.м, 2H), 2,78, 2,77 (обидва с, всього 6H), 2,70 (уш.с, 1H), 2,22 (уш.м, 2H), 1,97 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,42 (уш.т, 2H), 0,97 (с, 6H).

Приклад 57

30 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-(диметиламіно)пропіл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 55B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 154A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,50 (уш.с, 1H), 11,25 (с, 1H), 9,60 (дуже ш.с, 1H), 9,20 (дуже ш.с, 1H), 8,65 (т, 1H), 8,55 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,30 (дд, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,10 (м, 3H), 7,00 (дд, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,46 (д, 1H), 6,30 (с, 1H), 6,23 (м, 1H), 3,50 (м, 4H), 3,35 (уш.с, 2H), 3,13 (м, 3H), 3,00 (уш.м, 2H), 2,78, 2,77 (обидва с, всього 6H), 2,70 (уш.с, 1H), 2,20 (уш.м, 2H), 2,00 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,42 (уш.т, 2H), 0,97 (с, 6H).

Приклад 58

40 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([4-([3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 45C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,50 (уш.с, 1H), 11,24 (с, 1H), 9,50 (дуже ш.с, 1H), 8,67 (т, 1H), 8,52 (д, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,70 (уш.с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,50 (м, 4H), 7,38 (д, 2H), 7,30 (дд, 2H), 7,18 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,96 (дд, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,40 (д, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,38 (уш.с, 1H), 4,00 (м, 2H), 3,80 (уш.с, 1H), 3,40 (м, 4H), 3,30-2,80 (конверт, 10H), 3,20 (м, 4H), 1,95 (м, 2H).

Приклад 59

50 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-([4-([3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 40C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,40 (уш.с, 1H), 11,19 (с, 1H), 9,60 (дуже ш.с, 1H), 8,69 (т, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,65 (уш.с, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,38 (м, 5H), 7,12 (м, 2H), 6,83 (дд, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,38 (уш.с, 1H), 4,00 (м, 2H), 3,80 (уш.с, 1H), 3,40 (м, 4H), 3,30-2,80 (конверт, 10H), 3,20 (м, 4H), 1,96 (м, 2H).

Приклад 60

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-([4-(метоксифеніл)сульфоніл]-2-феноксибензамід



Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 1E і сполуку прикладу 1F 4-метоксибензолсульфонамідом в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,57 (с, 1H), 7,74 (д, 2H), 7,50 (м, 5H), 7,35 (м, 6H), 7,10 (т, 1H), 7,02 (м, 2H), 6,87 (д, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,36 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,76 (м, 2H), 3,23 (м, 2H), 3,01 (м, 2H), 2,84 (м, 2H).

#### Приклад 61

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(4-(метилфеніл)сульфоніл)-2-феноксибензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 1E і сполуку прикладу 1F 4-метилбензолсульфонамідом в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,64 (с, 1H), 7,68 (д, 2H), 7,50 (м, 5H), 7,38 (м, 2H), 7,32 (м, 6H), 7,11 (т, 1H), 6,87 (д, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,36 (м, 2H), 3,76 (м, 2H), 3,23 (м, 2H), 3,01 (м, 2H), 2,84 (м, 2H), 2,37 (с, 3H).

#### Приклад 62

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 40C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 163A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,46 (с, 1H), 11,16 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,88 (дд, 1H), 7,68 (уш.с, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,36 (м, 6H), 7,13 (с, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,84 (дд, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,21 (уш.с, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,84 (дд, 2H), 3,25 (м, 7H), 2,93 (м, 4H), 1,84 (м, 2H), 1,54 (м, 2H), 1,24 (м, 2H).

#### Приклад 63

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 45C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 163A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,58 (с, 1H), 11,27 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,52 (м, 5H), 7,32 (м, 5H), 7,18 (д, 1H), 6,96 (м, 2H), 6,74 (дд, 1H), 6,36 (м, 2H), 6,26 (м, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,84 (дд, 2H), 3,25 (м, 7H), 2,93 (м, 4H), 1,84 (м, 2H), 1,54 (м, 2H), 1,24 (м, 2H).

#### Приклад 64

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[[3-(диметиламіно)пропіл]аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 40C і сполукою прикладу 170A, відповідно, в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,46 (уш.с, 1H), 11,18 (с, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,98 (дд, 1H), 7,50 (м, 6H), 7,41 (м, 5H), 7,29 (уш.с, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,84 (дд, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,18 (уш.с, 1H), 4,32 (уш.с, 2H), 3,59 (м, 4H), 3,25 (м, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,90 (м, 2H), 2,77 (д, 6H), 1,88 (м, 2H).

#### Приклад 65

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({4-[[3-морфолін-4-ілпропіл]аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)бензамід

#### Приклад 65A

4-(3-морфолінпропіламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід і (тетрагідро-піран-4-іл)метиламіно на сполуку прикладу 159C і 3-морфолінпропан-1-аміно, відповідно, в прикладі 1F.

#### Приклад 65B

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({4-[[3-морфолін-4-ілпропіл]аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 40C і сполукою прикладу 65A, відповідно, в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,46 (уш.с, 1H), 11,18 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,50 (м, 6H), 7,41 (м, 5H), 7,30 (м, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,99 (м, 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,48 (уш.с, 1H), 6,25 (м, 1H), 4,29 (уш.с, 2H), 4,01 (м, 2H), 3,59 (м, 2H), 3,41 (м, 4H), 3,05 (м, 10H), 2,58 (м, 2H), 1,91 (м, 2H).

#### Приклад 66

N-[(3-[[хлор(дифтор)метил]сульфоніл]-4-[[3-(диметиламіно)пропіл]аміно]феніл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

## Приклад 66А

(Дифторметил)(2-фторфеніл)сульфан

Порошкоподібний NaOH (31,2 г), тріс(2-(2-метоксіетоксі)етил)амін (5 мл) і 2-фторбензолтіол (33,6 мл) в бензолі (400 мл) насичували хлордифторметаном, перемішували при 80°C протягом 30 хвилин і фільтрували через діатомову землю (Celite®). Фільтрат промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub>, а водний шар екстрагували діетиловим ефіром. Екстракти об'єднували і сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували.

## Приклад 66В

1-(Дифторметилсульфоніл)-2-фторбензол

Сполуку прикладу 66А (46 г) в суміші 1:1:2 CCl<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>CN/вода (1,2 л) обробляли NaIO<sub>4</sub> (164,6 г) і RuCl<sub>3</sub>·xH<sub>2</sub>O (534 мг), перемішували протягом 18 годин, розбавляли хлористим метиленом і фільтрували через діатомову землю (Celite®). Фільтрат промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub> і сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Концентрат фільтрували через силікагель.

## Приклад 66С

1-(Хлордифторметилсульфоніл)-2-фторбензол

Сполуку прикладу 66В (25 г) і N-хлорсукцинімід (17,55 г) в тетрагідрофурані (690 мл) при -78°C обробляли гексаметилдисилазидом литію (178,5 мл) протягом 1 години, перемішували протягом 1 години і гасили хлоридом амонію. Суміш екстрагували етилацетатом, а екстракт промивали насиченим розчином солі і сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Концентрат хроматографували на силікагелі з використанням суміші 0-5 % етилацетат/гексани.

## Приклад 66D

3-(Хлордифторметилсульфоніл)-4-фторбензол-1-сульфонілхлорид

Сполуку прикладу 66С (44 г) в хлорсульфоновій кислоті (36,7 мл) при 120°C перемішували протягом 18 годин, охолоджували до 25°C, капали піпеткою наколотий лід і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і насиченим розчином солі і сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували.

## Приклад 66Е

3-(Хлордифторметилсульфоніл)-4-фторбензолсульфонамід

Сполуку прикладу 66D (22 г) в ізопропанолі (690 мл) при -78°C обробляли водним аміаком (90 мл) протягом 1 години, перемішували ще деякий час, гасили 6М HCl (300 мл), нагрівали до 25°C і концентрували. Концентрат змішували з водою і екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Концентрат перекристалізовували з суміші гексани/етилацетат.

## Приклад 66F

3-(Хлордифторметилсульфоніл)-4-(3-(диметиламіно)пропіламіно)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід і (тетрагідропіран-4-іл)метиламін на сполуку прикладу 66Е і N, N-диметилпропан-1,3-діамін, відповідно, в прикладі 1F.

## Приклад 66G

40 N-[(3-{[хлор(дифтор)метил]сульфоніл}-4-{[3-(диметиламіно)пропіл]аміно}феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 54B і сполукою прикладу 66F, відповідно, в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,20 (с, 1H), 8,28 (м, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,38 (м, 2H), 7,21 (м, 3H), 7,09 (д, 2H), 6,98 (м, 1H), 6,71 (м, 1H), 6,41 (м, 2H), 6,21 (м, 1H), 3,57 (м, 2H), 3,28 (м, 4H), 2,84 (м, 6H), 2,67 (м, 5H), 2,19 (м, 2H), 2,02 (м, 2H), 1,77 (уш.с, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,46 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

## Приклад 67

50 N-[(3-{[хлор(дифтор)метил]сульфоніл}-4-{[3-(диметиламіно)пропіл]аміно}феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 26C і сполукою прикладу 66F, відповідно, в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,20 (с, 1H), 8,28 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,38 (м, 2H), 7,21 (м, 3H), 7,09 (д, 2H), 6,98 (м, 1H), 6,71 (м, 1H), 6,41 (м, 2H), 6,21 (м, 1H), 3,57 (м, 2H), 3,28 (м, 4H), 3,05 (м, 2H), 2,96 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,78 (м, 2H), 2,68 (м, 3H), 2,19 (м, 2H), 2,01 (уш.с, 2H), 1,72 (м, 2H), 1,45 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

## Приклад 68

2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-метоксифеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(3-піролідин-1-ілпропіл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід  
Приклад 68A

(2-Бром-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метанол

- 5 N, N-диметилформамід (18,41 мл) розчиняли в хлороформі (64 мл) і охолоджували отриманий розчин на бані з льодом. Додавали по краплях трибромистий фосфор (20,18 мл) протягом 15 хвилин. Потім отриману суспензію нагрівали до 70°C протягом 30 хвилин. Додавали по краплях розчин 3,3-диметилциклогексанону (10 г) в хлороформі (21 мл) протягом 30 хвилин. Суміш перемішували при 70°C ще протягом 2 годин. Потім суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Розчин обережно виливали на лід. Для нейтралізації кислоти додавали твердий гідрокарбонат натрію. Суміш тричі екстрагували простим ефіром, а екстракти промивали водою і насиченим розчином солі і сушили (MgSO<sub>4</sub>). Розчинник видаляли у вакуумі, а сиру речовину пропускали через діоксид кремнію з використанням простого ефіру як елюенту. Після концентрування сиру речовину розчиняли в метанолі. Обережно додавали боргідрид натрію (1,757 г). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 ночі і розбавляли етилацетатом. Суміш промивали водою і насиченим розчином солі і сушили (MgSO<sub>4</sub>). Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали флеш-хроматографією, елюючи сумішшю від 20 % етилацетату в гексанах до 100 % етилацетату.

Приклад 68B

- 20 Метил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(піперазин-1-іл)бензоат  
Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1C і сполуку прикладу 1B сполукою прикладу 24F і піперазином, відповідно, в прикладі 1D.

Приклад 68C

- 25 Метил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((2-бром-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 18C і сполуку прикладу 18D сполукою прикладу 68A і сполукою прикладу 68B, відповідно, в прикладі 18E.

Приклад 68D

- 30 Метил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-метоксифеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку прикладу 68C (142 мг), 4-метоксифенілборонову кислоту (45,6 мг), дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II) (8,7 мг) і фторид цезію (114 мг) з'єднували в диметоксietані (0,9 мл) і метанолі (0,4 мл) і нагрівали до 90°C протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і виливали в воду. Органічний шар промивали водою і насиченим розчином солі, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Отриману тверду речовину розтирали з метанолом і фільтрували.

Приклад 68E

- 40 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-метоксифеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 68D в прикладі 1E.

Приклад 68F

- 45 3-нітро-4-(3-піролідин-1-іл)пропіламіно)бензолсульфонамід  
Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін на 3-(піролідин-1-іл)пропан-1-амін в прикладі 1F.

Приклад 68G

- 50 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-метоксифеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(3-піролідин-1-ілпропіл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 68E і сполукою прикладу 68F, відповідно, в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,56 (уш.с, 1H), 11,26 (с, 1H), 8,66 (т, 1H), 8,53 (д, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,29 (т, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,98 (м, 3H), 6,88 (м, 2H), 6,74 (м, 1H), 6,43 (д, 1H), 6,36 (уш.с, 1H), 6,23 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,62 (м, 2H), 3,52 (м, 4H), 3,22 (м, 4H), 2,99 (м, 4H), 2,18 (м, 2H), 1,99 (м, 6H), 1,84 (м, 2H), 1,45 (м, 2H), 1,23 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 69

- 55 4-[4-((4,4-диметил-2-[4-(трифторметил)феніл]циклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл]-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(3-піролідин-1-ілпропіл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 69A

- 60 Метил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4,4-диметил-2-(4-(трифторметил)феніл)циклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-метоксифенілборонову кислоту на 4-(трифторметил)фенілборонову кислоту в прикладі 68D.

Приклад 69B

2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4,4-диметил-2-(4-(трифторметил)феніл)циклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 69A в прикладі 1E.

Приклад 69C

4-[4-((4,4-диметил-2-[4-(трифторметил)феніл]циклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл]-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-[(3-піролідин-1-ілпропіл)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 69B і сполукою прикладу 68F, відповідно, в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,55 (уш.с, 1H), 11,26 (с, 1H), 8,66 (т, 1H), 8,53 (д, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,56 (м, 1H), 7,29 (м, 3H), 7,19 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,98 (м, 1H), 6,72 (м, 1H), 6,46 (м, 1H), 6,36 (уш.с, 1H), 6,23 (м, 1H), 3,62 (м, 4H), 3,52 (м, 4H), 3,18 (м, 4H), 3,02 (м, 4H), 2,19 (м, 2H), 2,02 (м, 6H), 1,82 (м, 2H), 1,47 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 70

4-[4-((4,4-диметил-2-[4-(трифторметокси)феніл]циклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл]-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-[(3-піролідин-1-ілпропіл)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 70A

Метил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4,4-диметил-2-(4-(трифторметокси)феніл)циклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-метоксифенілборонову кислоту на 4-(трифторметокси)фенілборонову кислоту в прикладі 68D.

Приклад 70B

2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4,4-диметил-2-(4-(трифторметокси)феніл)циклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 70A в прикладі 1E.

Приклад 70C

4-[4-((4,4-диметил-2-[4-(трифторметокси)феніл]циклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл]-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-[(3-піролідин-1-ілпропіл)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 70B і сполукою прикладу 68F, відповідно, в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,56 (уш.с, 1H), 11,26 (с, 1H), 8,66 (т, 1H), 8,54 (д, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,56 (м, 3H), 7,29 (м, 2H), 7,19 (м, 2H), 6,98 (м, 1H), 6,72 (м, 1H), 6,46 (м, 1H), 6,23 (м, 1H), 3,62 (м, 4H), 3,52 (м, 4H), 3,18 (м, 4H), 3,02 (м, 4H), 2,19 (м, 2H), 2,02 (м, 6H), 1,82 (м, 2H), 1,47 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 71

4-[4-((4,4-диметил-2-[3-(трифторметил)феніл]циклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл]-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-[(3-піролідин-1-ілпропіл)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 71A

Метил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4,4-диметил-2-(3-(трифторметил)феніл)циклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-метоксифенілборонову кислоту на 3-(трифторметил)фенілборонову кислоту в прикладі 68D.

Приклад 71B

2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4,4-диметил-2-(3-(трифторметил)феніл)циклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 71A в прикладі 1E.

Приклад 71C

4-[4-((4,4-диметил-2-[3-(трифтормети)феніл]циклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл]-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-[(3-піролідин-1-ілпропіл)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 71B і сполукою прикладу 68F, відповідно, в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,55 (уш.с, 1H), 11,26 (с, 1H), 8,65 (т, 1H), 8,54 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,56 (м, 3H), 7,38 (м, 2H), 7,29 (т, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 6,98 (т, 1H), 6,72 (м, 1H), 6,46 (м, 1H), 6,31 (м, 1H), 6,23 (м, 1H), 3,58 (м, 7H), 3,18 (м, 4H), 3,02 (м, 4H), 2,19 (м, 3H), 2,02 (м, 6H), 1,82 (м, 2H), 1,47 (м, 2H), 0,96 (с, 6H).

## Приклад 72

4-(4-([2-(3-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([3-нітро-4-([3-піролідин-1-ілпропіл)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

## Приклад 72A

5 Метил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-([2-(3-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл]метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-метоксифенілборонову кислоту на 3-фторфенілборонову кислоту в прикладі 68D.

## Приклад 72B

10 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-([2-(3-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл]метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 72A в прикладі 1E.

## Приклад 72C

15 4-(4-([2-(3-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([3-нітро-4-([3-піролідин-1-ілпропіл)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 72B і сполукою прикладу 68F, відповідно, в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,55 (уш.с, 1H), 11,26 (с, 1H), 8,65 (т, 1H), 8,54 (д, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,56 (м, 3H), 7,38 (м, 2H), 7,29 (т, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 6,98 (м, 1H), 6,72 (м, 1H), 6,46 (м, 1H), 6,31 (м, 1H), 6,23 (м, 1H), 3,58 (м, 7H), 3,18 (м, 4H), 3,02 (м, 4H), 2,19 (м, 3H), 2,02 (м, 6H), 1,82 (м, 2H), 1,47 (м, 2H), 0,96 (с, 6H).

## Приклад 73

25 4-(4-([2-(4-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([3-нітро-4-([3-піролідин-1-ілпропіл)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

## Приклад 73A

Метил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл]метил)піперазин-1-іл)бензоат

30 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-метоксифенілборонову кислоту на 4-фторфенілборонову кислоту в прикладі 68D.

## Приклад 73B

2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл]метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

35 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 73A в прикладі 1E.

## Приклад 73C

4-(4-([2-(4-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([3-нітро-4-([3-піролідин-1-ілпропіл)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

40 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 73B і сполукою прикладу 68F, відповідно, в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,56 (уш.с, 1H), 11,26 (с, 1H), 8,66 (т, 1H), 8,54 (д, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,56 (м, 3H), 7,29 (м, 2H), 7,19 (м, 2H), 6,98 (м, 1H), 6,72 (м, 1H), 6,46 (м, 1H), 6,23 (м, 1H), 3,62 (м, 4H), 3,52 (м, 4H), 3,18 (м, 4H), 3,02 (м, 4H), 2,19 (м, 2H), 2,02 (м, 6H), 1,82 (м, 2H), 1,47 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

## Приклад 74

45 N-([3-([хлор(дифтор)метил)сульфоніл]-4-([1-метилпіперидин-4-іл)аміно]феніл)сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

## Приклад 74A

50 3-(Хлордиформетилсульфоніл)-4-(1-метилпіперидин-4-іламіно)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід і (тетрагідропіран-4-іл)метиламін на сполуку прикладу 66E і 1-метилпіперидин-4-амін, відповідно, в прикладі 1F.

## Приклад 74B

55 N-([3-([хлор(дифтор)метил)сульфоніл]-4-([1-метилпіперидин-4-іл)аміно]феніл)сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

60 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 26C і сполукою прикладу 74A, відповідно, в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,07 (с, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,89 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,34 (м, 4H),

7,05 (м, 3H), 6,96 (д, 1H), 6,78 (дд, 1H), 6,60 (м, 2H), 6,36 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,67 (м, 1H), 2,97 (м, 6H), 2,71 (с, 2H), 2,59 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,16 (м, 6H), 1,98 (м, 4H), 1,55 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 75

5 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)циклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-([4-((1-метилпіперидин-4-іл)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Приклад 75A

Метил 2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)циклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

10 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід і трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат на сполуку прикладу 149D і сполуку прикладу 150A, відповідно, в прикладі 1A.

Приклад 75B

15 2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)циклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 75A в прикладі 1E.

Приклад 75C

20 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)циклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-([4-((1-метилпіперидин-4-іл)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 75B і сполукою прикладу 21A, відповідно, в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,07 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,34 (м, 4H), 7,05 (м, 4H), 6,79 (дд, 1H), 6,59 (дд, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,72 (м, 1H), 2,97 (м, 6H), 2,69 (с, 2H), 2,59 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,16 (м, 6H), 2,11 (м, 2H), 1,98 (м, 2H), 1,70 (м, 2H), 1,62 (м, 4H).

Приклад 76

30 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-([4-([1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-((трифметил)сульфоніл)феніл]сульфоніл)бензамід

Приклад 76A

4-(1-метилпіперидин-4-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

35 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід і тетрагідропіран-4-іл)метиламін на сполуку прикладу 159C і 1-метилпіперидин-4-амін, відповідно, в прикладі 1F.

Приклад 76B

40 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-([4-([1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-((трифторметил)сульфоніл)феніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 26C і сполукою прикладу 76A, відповідно, в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,08 (с, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,89 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,34 (м, 4H), 7,05 (м, 3H), 6,98 (д, 1H), 6,78 (дд, 1H), 6,60 (м, 2H), 6,36 (т, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,67 (уш.с, 1H), 2,97 (м, 6H), 2,71 (с, 3H), 2,63 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,17 (м, 6H), 1,98 (м, 4H), 1,60 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 77

4-(4-([4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл]сульфоніл)-2-(феноксиметил)бензамід

Приклад 77A

50 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)ізобензофуран-1(3H)-он

5-Бромізобензофуран-1(3H)-он (400 мг), сполуку прикладу 1B (646 мг) і триосновний фосфат калію (558 мг) додавали до 1,2-диметоксітану (10 мл). Розчин дегазували у вакуумі і три рази продували азотом. Додавали тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (51,6 мг) і 2-(ди-трет-бутилфосфіно)дифеніл (67,2 мг) і нагрівали розчин до 80°C протягом 16 годин. Розчин охолоджували, фільтрували, концентрували і очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням суміші 30 % етилацетату в гексанах.

Приклад 77B

4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(гідроксиметил)бензойна кислота

60 До суміші 1,4-діоксану (4 мл) і води (1 мл) додавали сполуку прикладу 77A (256 мг) і моногідрат гідроксиду літію (154 мг). Розчин нагрівали до 65°C протягом 16 годин,

охолоджували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням етилацетату. Потім розчин сушили над безводним сульфатом натрію, отримуючи сирий продукт з чистотою, достатньою для наступного використання.

#### Приклад 77C

5 Метил 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(гідроксиметил)бензоат

До сполуки прикладу 77B (170 мг), розчиненої в етилацетаті (2 мл) і метанолі (2 мл), додавали триметилсилілдіазометан (2М розчин в діетиловому ефірі, 0,214 мл). Розчин перемішували протягом 5 хвилин, після чого розчинник видаляли у вакуумі, отримуючи сирий продукт з чистотою, достатньою для наступного використання.

10 Приклад 77D

Метил 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(феноксиметил)бензоат

Трифенілфосфін (93 мг) додавали до тетрагідрофурану (3 мл) і охолоджували до 0°C. Додавали діетилазодикарбоксилат (40 % розчин, 0,161 мл) і перемішували розчин при 0°C протягом 15 хвилин. Додавали фенол (33,3 мг) і сполуку прикладу 77C (145 мг), і залишали розчин нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Розчин концентрували у вакуумі і очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням суміші 30 % етилацетату (гексани) з підвищенням до 50 % етилацетату (гексани).

#### Приклад 77E

20 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(феноксиметил)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 77A сполукою прикладу 77D в прикладі 77B.

#### Приклад 77F

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 77E в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,52 (м, 2H), 7,88 (дд, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,48 (с, 3H), 7,37 (м, 2H), 7,26-7,10 (м, 4H), 7,01 (с, 1H), 6,87 (т, 1H), 6,83-6,75 (м, 3H), 5,22 (уш.с, 2H), 3,84 (дд, 2H), 3,41-3,10 (м, 10H), 2,39 (уш.с, 4H), 1,89 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,32-1,18 (м, 2H).

#### Приклад 78

30 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

#### Приклад 78A

N-(4-сульфамойлфеніл)акриламід

35 4-Амінобензолсульфонамід (1,00 г) і піридин (1,41 мл) додавали до 1,4-діоксану (30 мл). Додавали по краплях акрилоїлхлорид (0,49 мл) і перемішували розчин протягом 3 годин при кімнатній температурі. Додавали 1М HCl і екстрагували розчин етилацетатом. Екстракти сушили, використовуючи насичений розчин соли і безводний сульфат натрію і видаляли розчинник, отримуючи сирий продукт з чистотою, достатньою для наступного використання.

#### Приклад 78B

40 3-морфолін-N-(4-сульфамойлфеніл)пропанамід

Сполуку прикладу 78A (359 мг) і морфолін (1,38 мл) додавали до суміші ацетонітрилу (10 мл) і N, N-диметилформаміду (1 мл) і перемішували розчин при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчин концентрували у вакуумі і очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 5 % метанолу в хлористому метилені.

45 Приклад 78C

4-(3-Морфолінпропіламіно)бензолсульфонамід

Сполуку прикладу 78B (268 мг) додавали до тетрагідрофурану (4 мл). Повільно додавали боран (1М в тетрагідрофурани, 4,28 мл) і перемішували розчин при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш повільно гасили метанолом. Додавали N, N-діізопропілетиламінову смолу (3,42 ммоль аміну) і перемішували розчин при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Розчин фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 10 % метанолу в етилацетаті.

#### Приклад 78D

55 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 78C в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 10,98 (уш.с, 1H), 7,51-7,44 (м, 9H), 7,40-7,31 (м, 3H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,13 (тт, 1H), 6,94 (дд, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,66 (т, 1H), 6,54 (д, 2H), 6,32 (д, 1H), 3,57 (т, 4H), 3,35 (м, 2H), 3,16-3,04 (м, 6H), 2,35 (м, 10H), 1,60 (м, 2H).

60 Приклад 79

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(піридин-3-ілокси)бензамід

Приклад 79А

Метил 4-бром-2-фторбензоат

4-Бром-2-фторбензойну кислоту (5,00 г) додавали до етилацетату (35 мл) і метанолу (35 мл). Повільно додавали триметилсилілдiazометан (2М розчин в діетиловому ефірі, 12,56 мл) і перемішували розчин при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі, а сирий продукт розчиняли в етилацетаті. Розчин екстрагували 0,5М гідроксидом натрію і сушили насиченим розчином солі, потім безводним сульфатом натрію. Після фільтрування розчинник видаляли у вакуумі, отримуючи сирий продукт з чистотою, достатньою для наступного використання.

Приклад 79В

Метил 4-бром-2-(піридин-3-ілокси)бензоат

Сполуку прикладу 79А (500 мг), піридин-3-ол (204 мг) і карбонат калію (385 мг) додавали до N, N-диметилацетаміду (18 мл) і нагрівали суміш до 145°C протягом 2 годин, а потім до 130°C протягом 16 годин. Розчин охолоджували, додавали до води (100 мл), екстрагували 70 % етилацетатом в гексанах і сушили над безводним сульфатом натрію. Після фільтрування розчин концентрували у вакуумі і очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням суміші 50-70 % етилацетату в гексанах.

Приклад 79С

Метил 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(піридин-3-ілокси)бензоат

Сполуку прикладу 79В (367 мг), сполуку прикладу 1В (410 мг) і триосновний фосфат калію (379 мг) додавали до 1,2-диметоксіетану (6 мл). Розчин дегазували у вакуумі і три рази продували азотом.

Додавали тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (32,7 мг) і 2-(ди-трет-бутилфосфіно)дифеніл (42,6 мг) і нагрівали розчин до 80°C протягом 16 годин. Розчин охолоджували, фільтрували, концентрували і очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням суміші 50-70 % етилацетату в гексанах.

Приклад 79D

4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(піридин-3-ілокси)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 79С в прикладі 1Е.

Приклад 79Е

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(піридин-3-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 79D в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,72 (уш.с, 1H), 8,64 (т, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,15 (т, 2H), 7,75 (дд, 1H), 7,52-7,44 (м, 6H), 7,37 (м, 2H), 7,26-7,10 (м, 4H), 6,79 (дд, 1H), 6,50 (д, 1H), 3,87 (дд, 2H), 3,40 (с, 2H), 3,38-3,24 (м, 4H), 3,19 (уш.с, 4H), 2,37 (уш.с, 4H), 1,92 (м, 1H), 1,65 (д, 2H), 1,28 (м, 2H).

Приклад 80

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(піридин-3-ілокси)-N-({4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е на сполуку прикладу 79D і сполуку прикладу 1F на сполуку прикладу 2А в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,34 (с, 1H), 8,27 (дд, 2H), 7,51-7,44 (м, 8H), 7,41-7,29 (м, 3H), 7,27-7,19 (м, 2H), 6,78 (дд, 1H), 6,72 (т, 1H), 6,56 (д, 2H), 6,44 (д, 1H), 3,86 (дд, 2H), 3,36 (с, 2H), 3,29-3,22 (м, 2H), 3,16 (м, 4H), 2,96 (т, 2H), 2,34 (м, 4H), 1,77 (м, 1H), 1,66 (д, 2H), 1,21 (м, 2H).

Приклад 81

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-([4-((1R)-3-(диметиламіно)-1-((фенілтіо)метил]пропіл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Приклад 81А

(R)-трет-бутил 3-((9H-флуорен-9-іл)(метокси)карбоніламіно)-4-гідроксибутаноат

До тетрагідрофурану (100 мл) додавали Fmoc-D-Asp(OtBu)-ОН (9,0 г) і N, N-діізопропілетиламін (4,6 мл) і охолоджували до -40°C. Додавали ізобутилхлорформіат (3,1 мл) і розчин поступово нагрівали до 0°C протягом 30 хвилин. Розчин охолоджували до -20°C і обережно додавали до нього боргідрід натрію (1,64 г, 43,6 ммоль) і метанол (10 мл). Розчин поступово нагрівали до кімнатної температури протягом двох годин, розбавляли етилацетатом (200 мл), промивали водою (100 мл) і насиченим розчином солі (50 мл), сушили над безводним



сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, отримуючи сирий продукт з чистотою, достатньою для наступного використання.

Приклад 81B

(R)-трет-бутил 3-((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніламіно)-4-(фенілтіо)бутаноат

До тетрагідрофурану (4 мл) додавали три-н-бутилфосфін (90 мкл) і 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (91 мг), обробляли сполукою прикладу 81A (90 мг) і тіофенолом (21 мг) і перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчин концентрували і очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням суміші 50 % етилацетату в гексанах.

Приклад 81C

(R)-трет-бутил 3-(2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)-4-(фенілтіо)бутаноат

Сполуку прикладу 81B (600 мг), 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (298 мг) і N, N-діізопропілетиламін (3 мл) додавали до N, N-диметилформаміду (3 мл) і перемішували при 60°C протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (100 мл), промивали водою (45 мл) і насиченим розчином солі (10 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням суміші 30 % етилацетату в хлористому метилені.

Приклад 81D

(R)-3-(2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)-4-(фенілтіо)масляна кислота

Сполуку прикладу 81C (468 мг) і 4M HCl в 1,4-діоксані (10 мл) перемішували при 50°C протягом 5 годин. Розчин концентрували, отримуючи сирий продукт з чистотою, достатньою для наступного використання.

Приклад 81E

(R)-N, N-диметил-3-(2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)-4-(фенілтіо)бутанамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E на сполуку прикладу 81D і сполуку прикладу 1F на диметиламін (2M в тетрагідрофурані) в прикладі 1G.

Приклад 81F

(R)-4-(4-(диметиламіно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

До сполуки прикладу 81E (4,06 г) додавали боран (1M в тетрагідрофурані, 20,0 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш повільно гасили метанолом (5,0 мл) і додавали концентровану водну HCl (2,0 мл). Розчин перемішували при 80°C протягом трьох годин, охолоджували до кімнатної температури, обережно підлюговували 4M карбонатом натрію, розбавляли етилацетатом (150 мл), промивали водою (50 мл) і насиченим розчином солі (10 мл), сушили над безводним сульфатом магнію і фільтрували. Розчин концентрували і очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 20 % метанолу в хлористому метилені.

Приклад 81G

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[[4-((1R)-3-(диметиламіно)-1-(фенілтіо)метил]пропіл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-феноксибензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F на сполуку прикладу 81F в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,61 (дд, 2H), 7,50-7,43 (м, 4H), 7,37-7,14 (м, 11H), 6,90 (т, 1H), 6,84 (д, 1H), 6,71 (д, 2H), 6,70 (дд, 1H), 6,32 (д, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,36 (с, 2H), 3,33-3,30 (м, 2H), 3,08 (т, 4H), 2,86 (м, 2H), 2,53 (с, 6H), 2,35 (т, 4H), 2,04 (м, 2H).

Приклад 82

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(піридин-4-ілокси)бензамід

Приклад 82A

Метил 4-бром-2-(піридин-4-ілокси)бензоат

Сполуку прикладу 79A (800 мг), піридин-4-ол (359 мг) і карбонат калію (617 мг) додавали до N, N-диметилацетаміду (20 мл) і нагрівали суміш при 125°C протягом 16 годин. Розчин концентрували у вакуумі при 48°C і очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 20 % метанолу в хлористому метилені.

Приклад 82B

Метил 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(піридин-4-ілокси)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 79B на сполуку прикладу 82A в прикладі 79C.

Приклад 82C

4-(4-((4'-Хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(піридин-4-ілокси)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D на сполуку прикладу 82B в прикладі 1E.

Приклад 82D

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(піридин-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E на сполуку прикладу 82C в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,40 (т, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,54-7,48 (м, 1H), 7,47 (с, 3H), 7,42-7,35 (м, 5H), 7,27-7,23 (м, 1H), 7,06 (дд, 1H), 6,92 (дд, 1H), 6,88 (д, 1H), 5,91 (д, 2H), 3,85 (дд, 2H), 3,39 (с, 2H), 3,34-3,25 (м, 4H), 3,19 (уш.с, 4H), 2,39 (уш.с, 4H), 1,92 (м, 1H), 1,65 (д, 2H), 1,27 (м, 2H).

Приклад 83

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(піридин-3-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 79D і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,73 (т, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,12 (т, 2H), 7,73 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,51-7,44 (м, 4H), 7,37 (м, 2H), 7,25-7,17 (м, 3H), 7,07 (д, 2H), 6,78 (дд, 1H), 6,47 (д, 1H), 3,65 (т, 4H), 3,47 (кв, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,28 (м, 2H), 3,17 (уш.с, 4H), 2,57 (уш.с, 4H), 2,36 (уш.с, 4H), 1,84 (м, 2H).

Приклад 84

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(піридин-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 82C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,55 (т, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,54-7,43 (м, 5H), 7,42-7,32 (м, 4H), 7,26-7,22 (м, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,91 (дд, 1H), 6,66 (д, 1H), 5,90 (д, 2H), 3,60 (т, 4H), 3,43 (кв, 2H), 3,39 (с, 2H), 3,18 (уш.с, 4H), 2,38 (м, 10H), 1,80 (т, 2H).

Приклад 85

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Приклад 85A

4-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанамином в прикладі 1F.

Приклад 85B

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 85A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,61 (т, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,51-7,44 (м, 5H), 7,36 (м, 2H), 7,26-7,15 (м, 3H), 6,95 (т, 2H), 6,75 (дд, 2H), 6,71 (дд, 1H), 6,34 (д, 1H), 3,45 (кв, 2H), 3,36 (с, 2H), 3,34 (м, 2H), 3,10 (т, 4H), 2,79 (уш.с, 4H), 2,68 (т, 2H), 2,60 (уш.с, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,35 (т, 4H).

Приклад 86

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Приклад 86A

4-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-амином в прикладі 1F.

Приклад 86B

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 86A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,57 (т, 1H), 8,38 (д, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,50-7,44 (м, 5H), 7,36 (м, 2H), 7,27-7,15 (м, 3H), 6,98 (д, 2H), 6,91 (т, 1H), 6,73 (дд, 2H), 6,70 (дд, 2H), 6,33 (д, 1H), 3,43 (кв, 2H), 3,36 (с, 2H), 3,34 (м, 2H), 3,09 (т, 4H), 2,82 (уш.с, 4H), 2,56 (уш.с, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,35 (т, 4H), 1,79 (т, 2H).

Приклад 87

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[[3-(диметиламіно)пропіл](метил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Приклад 87A

4-((3-(Диметиламіно)пропіл(метил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 3-(піролідін-1-іл)пропан-1-амін N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-триметилпропан-1,3-діаміном в прикладі 68F.

5 Приклад 87B

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[[3-(диметиламіно)пропіл](метил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

10 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 87A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,01 (д, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,51-7,44 (м, 5H), 7,36 (м, 2H), 7,26-7,13 (м, 3H), 6,93 (т, 1H), 6,83 (м, 1H), 6,74 (дд, 2H), 6,69 (дд, 1H), 6,32 (д, 1H), 3,46 (кв, 2H), 3,36 (с, 2H), 3,08 (т, 4H), 2,83 (т, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,60 (с, 6H), 2,36 (т, 4H), 1,86 (м, 2H).

Приклад 88

15 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(4-[(1-метилпіперидин-4-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-феноксibenзамід

Приклад 88A

4-((1-метилпіперидин-4-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 3-(піролідін-1-іл)пропан-1-амін (1-метилпіперидин-4-іл)метанаміном в прикладі 68F.

20 Приклад 88B

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(4-[(1-метилпіперидин-4-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-феноксibenзамід

25 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 88A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,44 (т, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,51-7,45 (м, 5H), 7,36 (м, 2H), 7,25-7,14 (м, 3H), 6,99 (д, 1H), 6,89 (т, 1H), 6,71 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,31 (д, 1H), 3,36 (с, 2H), 3,34 (м, 4H), 3,07 (т, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,36 (т, 4H), 1,90-1,82 (м, 3H), 1,47-1,31 (м, 2H).

Приклад 89

30 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 21A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,38 (т, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,52-7,44 (м, 5H), 7,36 (м, 2H), 7,26-7,22 (м, 1H), 7,17 (т, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,90 (т, 1H), 6,83 (м, 1H), 6,72 (д, 2H), 6,70 (дд, 1H), 6,33 (д, 1H), 3,36 (кв, 2H), 3,36 (с, 2H), 3,24-3,12 (м, 2H), 3,09 (т, 4H), 2,80 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,36 (т, 4H), 2,08 (м, 2H), 1,77 (м, 2H).

Приклад 90

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(3-ціано-4-{3-(диметиламіно)пропіл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-феноксibenзамід

Приклад 90A

40 3-Ціано-4-фторбензолсульфонамід

Концентрований гідроксид амонію (28 % розчин в воді, 3,17 мл) охолоджували до 0°C і додавали 3-ціано-4-фторбензол-1-сульфонілхлорид (1,00 г). Розчин перемішували при 0°C протягом 4 хвилин. Повільно додавали 4M HCl (10 мл) і екстрагували розчин етилацетатом. Екстракт сушили насиченим розчином солі і над безводним сульфатом натрію і видаляли розчинник у вакуумі.

Приклад 90B

3-Ціано-4-(3-диметиламіно)пропіламіно)бензолсульфонамід

50 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід сполукою прикладу 90A і 3-(піролідін-1-іл)пропан-1-амін N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-диметилпропан-1,3-діаміном в прикладі 68F.

Приклад 90C

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(3-ціано-4-{3-(диметиламіно)пропіл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-феноксibenзамід

55 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 90B в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 7,67 (с, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,51-7,44 (м, 5H), 7,36 (м, 2H), 7,28-7,20 (м, 3H), 6,98 (т, 2H), 6,77 (дд, 2H), 6,70 (д, 2H), 6,33 (д, 1H), 3,36 (с, 2H), 3,27 (кв, 2H), 3,09 (т, 4H), 2,82 (т, 2H), 2,54 (с, 6H), 2,35 (т, 4H), 1,82 (м, 2H).

Приклад 91

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(3-піролідин-1-ілпропіл)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 68F в прикладі 1G.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  8,49 (т, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,50-7,43 (м, 5H), 7,35 (м, 2H), 7,26-7,14 (м, 3H), 6,97 (д, 1H), 6,90 (т, 1H), 6,72 (д, 2H), 6,69 (дд, 1H), 6,31 (д, 1H), 3,47 (кв, 2H), 3,36 (с, 2H), 3,20 (м, 2H), 3,07 (уш.с, 8H), 2,35 (уш.с, 4H), 1,95-1,83 (м, 6H).

Приклад 92

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-([4-{[3-(диметиламіно)пропіл]аміно}-3-(трифторметил)феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Приклад 92A

4-фтор-3-(трифторметил)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 3-ціано-4-фторбензол-1-сульфонілхлорид на 4-фтор-3-(трифторметил)бензол-1-сульфонілхлорид в прикладі 90A.

Приклад 92B

4-{3-(диметиламіно)пропіламіно}-3-(трифторметил)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід сполукою прикладу 92A і (тетрагідропіран-4-іл)метиламін  $N^1, N^1$ -диметилпропан-1,3-діаміном в прикладі 1F.

Приклад 92C

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-([4-{[3-(диметиламіно)пропіл]аміно}-3-(трифторметил)феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 92B в прикладі 1G.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  7,77 (с, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,51-7,45 (м, 5H), 7,36 (м, 2H), 7,29-7,21 (м, 3H), 6,99 (т, 1H), 6,82-6,68 (м, 5H), 6,32 (д, 1H), 3,36 (с, 2H), 3,28 (кв, 2H), 3,09 (т, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,48 (с, 6H), 2,35 (т, 4H), 1,79 (м, 2H).

Приклад 93

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-([4-{[3-([ізопропіл(метил)аміно)пропіл]аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Приклад 93A

Трет-бутилметил(3-(2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)пропіл)карбамат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 3-(піролідин-1-іл)пропан-1-амін трет-бутил 3-амінопропіл(метил)карбаматом в прикладі 68F.

Приклад 93B

Трет-бутил(3-(4-(N-(4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(феноксibenзоїл)сульфамойл)-2-нітрофеніламіно)пропіл)(метил)карбамат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 93A в прикладі 1G.

Приклад 93C

4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-(4-(3-(метиламіно)пропіламіно)-3-нітрофенілсульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку прикладу 93B (112 мг) і триетилсилан (0,082 мл) додавали до хлористому метилену (2 мл). Додавали трифтороцтову кислоту (0,198 мл), перемішували розчин при кімнатній температурі протягом одного години і видаляли розчинник у вакуумі.

Приклад 93D

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-([4-{[3-([ізопропіл(метил)аміно)пропіл]аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку прикладу 93C (128 мг), ацетон (0,014 мл) і полімерного ціаноборгїдриду натрію (2,15 ммоль/г, 66 мг) додавали до суміші тетрагідрофурану (0,9 мл) і оцтової кислоти (0,3 мл) і перемішували розчин при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали ще ацетону (0,014 мл) і полімерного ціаноборгїдриду натрію (66 мг) і перемішували розчин протягом 24 годин. Розчин очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 1 % оцтової кислоти і 10 % метанолу в хлористому метилені.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,93 (уш.с, 3H), 8,53 (уш.с, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,51-7,45 (м, 5H), 7,36 (м, 2H), 7,25-7,16 (м, 3H), 7,02 (д, 1H), 6,92 (т, 1H), 6,74 (д, 2H), 6,70 (дд, 1H), 6,32 (д, 1H), 3,47 (м, 4H), 3,36 (с, 2H), 3,09 (т, 4H), 3,01 (уш.с, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,35 (т, 4H), 1,94 (м, 1H), 1,18-1,14 (м, 6H).

Приклад 94

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-([4-{[3-(диметиламіно)пропокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

## Приклад 94А

4-(3-(Диметиламіно)пропокси)-3-нітробензолсульфонамід

До тетрагідрофурану (20 мл) додавали трифенілфосфін (1,398 г) і охолоджували до 0°C. Додавали діетилазодикарбоксилат (40 % розчин, 2,428 мл) і перемішували розчин при 0°C протягом 15 хвилин. Додавали 4-гідрокси-3-нітробензолсульфонамід (1,163 г) і 3-(диметиламіно)пропан-1-ол (0,567 мл) і залишали розчин нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і перекристалізовували речовину з використанням 20 % метанолу (хлористий метилен). Перекристалізовану тверду речовину промивали хлористим метиленом, розчиняли в суміші метанол/хлористий метилен, обробляли триетиламіном (0,13 мл, 0,924 ммоль) і очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 10-20 % метанолу в хлористому метилени.

## Приклад 94В

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[3-(диметиламіно)пропокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 94А в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (д, 1H), 7,84 (дд, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,52-7,45 (м, 5H), 7,36 (м, 2H), 7,26-7,22 (м, 2H), 7,18 (тд, 2H), 6,89 (т, 1H), 6,69 (д, 1H), 6,68 (д, 2H), 6,32 (д, 1H), 4,25 (т, 2H), 3,36 (с, 2H), 3,13 (т, 2H), 3,08 (т, 4H), 2,75 (с, 6H), 2,36 (т, 4H), 2,11 (м, 2H).

## Приклад 95

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-{[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 26C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 85А в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,10 (с, 1H), 8,67 (т, 1H), 8,53 (д, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,39-7,31 (м, 4H), 7,08-7,02 (м, 3H), 6,94 (д, 1H), 6,80 (дд, 1H), 6,61 (дд, 1H), 6,36 (т, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,42 (кв, 2H), 2,99 (т, 4H), 2,71 (с, 2H), 2,70-2,48 (м, 10H), 2,39 (с, 3H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

## Приклад 96

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-{[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 26C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 86А в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,09 (с, 1H), 8,62 (т, 1H), 8,51 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,38-7,31 (м, 4H), 7,05 (с, 1H), 7,02 (д, 2H), 6,96 (д, 1H), 6,79 (дд, 1H), 6,60 (дд, 1H), 6,35 (т, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,40 (кв, 2H), 2,98 (т, 4H), 2,71 (с, 2H), 2,67 (уш.с, 4H), 2,55-2,40 (м, 6H), 2,39 (с, 3H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

## Приклад 97

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(3-піролідин-1-ілпропіл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 26C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 68F в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,06 (с, 1H), 8,58 (т, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,36-7,31 (м, 4H), 7,06-7,01 (м, 3H), 6,95 (д, 1H), 6,76 (дд, 1H), 6,57 (дд, 1H), 6,35 (т, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,44 (кв, 2H), 2,97 (уш.с, 10H), 2,71 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,90-1,80 (м, 6H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

## Приклад 98

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 26C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 21А в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,08 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,37-7,31 (м, 4H), 7,06-7,00 (м, 4H), 6,79 (дд, 1H), 6,59 (дд, 1H), 6,35 (т, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,05-2,95 (м, 6H), 2,71 (с, 2H), 2,60 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,16 (м, 6H), 2,01 (м, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,70 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

## Приклад 99

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-[(4-{[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 55B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 86А в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц,

диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (с, 1H), 8,59 (т, 1H), 8,45 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,23 (т, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,02 (д, 2H), 6,95 (д, 1H), 6,94 (т, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,35 (д, 1H), 6,23 (м, 2H), 3,41 (кв, 2H), 2,98 (т, 4H), 2,71 (уш.с, 6H), 2,52-2,42 (м, 6H), 2,41 (с, 3H), 2,15 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

5 Приклад 100

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[3-(диметиламіно)пропокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 26С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 94А в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,03 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,91 (дд, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,36-7,29 (м, 4H), 7,19 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,97 (с, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,57 (дд, 1H), 6,33 (т, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,23 (т, 2H), 3,04 (м, 2H), 2,96 (т, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,67 (с, 6H), 2,22-2,02 (м, 8H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 101

15 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-[(4-{[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 55В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 85А в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,18 (с, 1H), 8,64 (т, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,73 (дд, 2H), 7,56 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,24 (т, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,96 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,37 (д, 1H), 6,23 (м, 2H), 3,43 (кв, 2H), 2,99 (т, 4H), 2,71 (с, 2H), 2,65 (м, 6H), 2,56 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,15 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 102

25 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(3-піролідин-1-ілпропіл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 55В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 68F в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,14 (с, 1H), 8,54 (т, 1H), 8,44 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,22 (т, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,98-6,89 (м, 2H), 6,62 (дд, 1H), 6,33 (д, 1H), 6,23 (т, 1H), 6,21 (д, 1H), 3,44 (кв, 2H), 3,10-2,91 (м, 10H), 2,71 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,92-1,79 (м, 6H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 103

35 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 55В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 21А в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,14 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,23 (т, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 7,03 (д, 1H), 6,93 (т, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,34 (д, 1H), 6,22 (м, 2H), 3,73 (м, 1H), 3,08-2,93 (м, 6H), 2,71 (с, 2H), 2,70-2,56 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,16 (м, 6H), 2,02 (м, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,70 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 104

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-{[(1-метилпіперидин-4-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

45 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 26С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 88А в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (с, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,32 (т, 1H), 7,65 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,30-7,26 (м, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,92 (д, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,53 (дд, 1H), 6,30 (т, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,28-3,19 (м, 2H), 2,93 (т, 4H), 2,83 (м, 2H), 2,71 (с, 2H), 2,68-2,50 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,24-2,10 (м, 6H), 1,95 (уш.с, 2H), 1,68 (д, 2H), 1,59 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 1,32-1,17 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 105

55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-[(4-{[(1-метилпіперидин-4-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 55В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 88А в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,11 (с, 1H), 8,44 (т, 1H), 8,41 (д, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,21 (т, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 6,98-6,90 (м, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,31 (д, 1H), 6,23 (т, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,20 (м, 2H), 2,95 (т, 4H), 2,71 (с, 2H), 2,62-2,49 (м, 4H), 2,55 (с, 3H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,86-1,78 (м, 3H), 1,42-1,31 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

60 Приклад 106

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-(3-(диметиламіно)пропокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 55В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 94А в прикладі 1G. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,10 (с, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 7,90 (дд, 1Н), 7,61 (д, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,24-7,19 (м, 2Н), 7,10-7,01 (м, 3Н), 6,91 (т, 1Н), 6,60 (дд, 1Н), 6,28 (д, 1Н), 6,23 (т, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 4,23 (т, 2Н), 3,03 (т, 2Н), 2,95 (т, 4Н), 2,72 (с, 2Н), 2,67 (с, 6Н), 2,17 (м, 6Н), 2,07 (м, 2Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 107

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-(4-метилпіперазин-1-іл)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Приклад 107А

4-(4-метилпіперазин-1-іл)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 3-(піролідин-1-іл)пропан-1-амін на 1-метилпіперазин в прикладі 68F.

Приклад 107В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-(4-метилпіперазин-1-іл)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 26С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 107А в прикладі 1G. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,21 (с, 1Н), 8,18 (д, 1Н), 7,77 (дд, 1Н), 7,57 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,26 (т, 1Н), 7,22 (д, 1Н), 7,16 (д, 1Н), 7,07-7,02 (м, 2Н), 6,96 (т, 1Н), 6,87 (дд, 1Н), 6,39 (д, 1Н), 6,25 (м, 2Н), 3,16 (м, 4Н), 3,01 (т, 4Н), 2,73 (с, 2Н), 2,66 (уш.с, 4Н), 2,39 (с, 3Н), 2,18 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 108

4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-([3-нітро-4-([1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл]аміно)феніл]сульфоніл)бензамід

Приклад 108А

3-Нітро-4-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іламіно)бензолсульфонамід

4-Хлор-3-нітробензолсульфонамід (1,300 г), гідрохлорид 1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-аміну (1,201 г) і триетиламін (2,30 мл) додавали до 1,4-діоксану (50 мл) і воді (5 мл) і нагрівали при 90°C протягом 16 годин. Розчин концентрували у вакуумі і очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням етилацетату, зі збільшенням до 5 % метанолу в етилацетаті.

Приклад 108В

4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-([3-нітро-4-([1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл]аміно)феніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 55В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 108А в прикладі 1G. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,24 (с, 1Н), 8,50 (д, 1Н), 8,25 (д, 1Н), 7,71 (дд, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,27 (т, 1Н), 7,17 (д, 1Н), 7,11 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,97 (т, 1Н), 6,71 (дд, 1Н), 6,43 (д, 1Н), 6,28 (д, 1Н), 6,24 (т, 1Н), 3,68 (м, 1Н), 3,23 (кв, 2Н), 3,06 (уш.с, 4Н), 2,95-2,87 (м, 2Н), 2,78-2,71 (м, 2Н), 2,58 (т, 2Н), 2,25-2,11 (м, 6Н), 1,98-1,85 (м, 4Н), 1,64 (м, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 109

4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-(диметиламіно)-1-метилпіперидин-4-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Приклад 109А

4-((4-(диметиламіно)-1-метилпіперидин-4-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи гідрохлорид 1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-аміну на 4-(амінометил)-N, N,1-триметилпіперидин-4-амін в прикладі 108А.

Приклад 109В

4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-(диметиламіно)-1-метилпіперидин-4-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 26С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 109А в прикладі 1G. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,06 (с, 1Н), 8,56 (уш.с, 1Н), 8,50 (д, 1Н), 7,81 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,36-7,31 (м, 4Н), 7,08-7,02 (м, 4Н), 6,77 (дд, 1Н), 6,57 (дд, 1Н), 6,34 (т, 1Н), 6,13 (д, 1Н), 3,50 (д,

2H), 3,04 (м, 2H), 2,96 (т, 4H), 2,87 (м, 2H), 2,71 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,28 (с, 6H), 2,16 (м, 6H), 1,98 (м, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,65-1,54 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 110

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 110A

Метил 4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-5-ілокси)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 18E сполукою прикладу 34A і фенол 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-5-олом в прикладі 18F.

Приклад 110B

4-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-5-ілокси)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 110A в прикладі 1E.

Приклад 110C

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 110B в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ м. год. 11,40 (с, 1H), 8,65 (т, 1H), 8,55 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,46 (м, 6H), 7,36 (м, 2H), 7,23 (м, 2H), 6,77 (д, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,42 (м, 2H), 6,27 (д, 1H), 4,20 (с, 4H), 3,85 (дд, 2H), 3,37 (м, 4H), 3,25 (м, 2H), 3,13 (м, 4H), 2,35 (м, 4H), 1,90 (м, 1H), 1,62 (дд, 2H), 1,27 (м, 2H).

Приклад 111

5-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-1,1'-дифеніл-2-карбоксамід

Приклад 111A

Метил 5-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)дифеніл-2-карбоксилат

Сполуку прикладу 34A (100 мг, 0,2 ммоль) в тетрагідрофурані (1,5 мл) обробляли фенолбороною кислотою (36,6 мг, 0,3 ммоль), тріс(добензиліденацетон)дипаладієм(0) (9,2 мг, 0,01 ммоль), тетрафторборатом три-трет-бутилфосфонію (5,8 мг, 0,02 ммоль) і фторидом цезію (91 мг, 0,6 ммоль), продували азотом і перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою і насиченим розчином солі, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Концентрат очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи з градієнтом від 0 до 3 % метанолу в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, отримуючи продукт.

Приклад 111B

5-(4-((4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)дифеніл-2-карбонова кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 111A в прикладі 1E.

Приклад 111C

5-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-1,1'-дифеніл-2-карбоксамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 111B в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ м. год. 12,09 (с, 1H), 8,72 (т, 1H), 8,46 (д, 1H), 7,79 (м, 2H), 7,52 (м, 4H), 7,35 (дд, 5H), 7,16 (м, 1H), 7,04 (м, 4H), 6,91 (дд, 1H), 6,78 (м, 1H), 4,39 (м, 1H), 3,88 (м, 3H), 3,42 (м, 4H), 3,27 (м, 4H), 2,96 (м, 4H), 1,95 (м, 1H), 1,67 (м, 2H), 1,31 (м, 2H).

Приклад 112

5-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(4-{{3-(диметиламіно)пропіл}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-1,1'-дифеніл-2-карбоксамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 111B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 154A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ м. год. 12,09 (с, 1H), 8,74 (т, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,40 (м, 8H), 7,27 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,07 (м, 4H), 6,91 (дд, 1H), 6,77 (м, 1H), 4,39 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 3,55 (м, 4H), 3,26 (м, 2H), 3,16 (м, 4H), 3,03 (м, 2H), 2,80 (м, 6H), 1,98 (м, 2H).

Приклад 113

4-{4-[(4'-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Приклад 113A



Метил 2-фенокси-4-(піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1В піперазином в прикладі 1D.

Приклад 113В

5 Метил 4-(4-(2-бром-5-гідроксибензил)піперазин-1-іл)-2-феноксибензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід на 2-бром-5-гідроксибензальдегід і трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат на сполуку прикладу 113А в прикладі 1А.

Приклад 113С

10 Метил 4-(4-(2-бром-5-(2-(диметиламіно)етокси)бензил)піперазин-1-іл)-2-феноксибензоат

Суміш сполуки прикладу 113В (170 мг), гідрохлоридної соли 2-хлор-N, N-диметилетанаміну (80 мг) і карбонату цезію (278 мг) суспендували в безводному N, N-диметилформаміді (3 мл). Реакційну суміш нагрівали до 50°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і насиченим розчином солі і сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчинник видаляли у вакуумі, отримуючи маслянистий залишок, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Приклад 113D

Метил 4-(4-((4'-хлор-4-(2-диметиламіно)етокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-феноксибензоат

20 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 68С сполукою прикладу 113С і 4-метоксифенілборонову кислоту 4-хлорфенілбороновою кислотою в прикладі 68D.

Приклад 113Е

4-(4-((4'-хлор-4-(2-диметиламіно)етокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-феноксибензойна кислота

25 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 113D в прикладі 1Е.

Приклад 113F

4-[4-((4'-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл]-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-феноксибензамід

30 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 113Е в прикладі 27Н. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (уш.с, 1H), 9,87 (уш.с, 1H), 8,63 (т, 1H), 8,46 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34-7,23 (м, 6H), 7,14 (м, 2H), 6,98 (м, 1H), 6,78 (м, 3H), 6,44 (д, 1H), 4,37 (т, 2H), 3,86 (м, 2H), 3,60-3,41 (м, 10H), 3,34 (т, 4H), 3,28 (м, 2H), 2,89 (с, 6H), 1,91 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,28 (м, 2H).

35 Приклад 114

4-[4-((4'-хлор-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл]-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-феноксибензамід

Приклад 114А

Метил 4-(4-(2-бром-5-(3-піперидин-1-іл)пропокси)бензил)піперазин-1-іл)-2-феноксибензоат

40 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи гідрохлоридну соль 2-хлор-N, N-диметилетанаміну гідрохлоридною сіллю 1-(3-хлорпропіл)піперидину в прикладі 113С.

Приклад 114В

Метил 4-(4-((4'-хлор-4-(3-піперидин-1-іл)пропокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-феноксибензоат

45 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 68С сполукою прикладу 114А і 4-метоксифенілборонову кислоту 4-хлорфенілбороновою кислотою в прикладі 68D.

Приклад 114С

4-(4-((4'-хлор-4-(3-піперидин-1-іл)пропокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-феноксибензойна кислота

50 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 114В в прикладі 1Е.

Приклад 114D

4-[4-((4'-хлор-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл]-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-феноксибензамід

55 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 114С в прикладі 27Н. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (уш.с, 1H), 9,18 (уш.с, 1H), 8,63 (т, 1H), 8,46 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,33-7,21 (м, 6H), 7,15 (д, 2H), 6,98 (м, 1H), 6,78 (м, 3H), 6,44 (д, 1H), 4,11 (т, 2H), 3,87 (дд, 2H), 3,60-3,38 (м, 10H), 3,34 (м, 4H), 3,25 (м, 4H), 2,92 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 1,85 (м, 3H), 1,64 (м, 6H), 1,29 (м, 2H).

60 Приклад 115

4-[4-([4'-хлор-4-(2-морфолін-4-етокси)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил)піперазин-1-іл]-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Приклад 115А

Метил 4-(4-(2-бром-5-(2-морфолінетокси)бензил)піперазин-1-іл)-2-феноксibenзоат

5 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи гідрохлоридну соль 2-хлор-N, N-диметилетанаміну гідрохлоридною сіллю 4-(2-хлоретил)морфоліну в прикладі 113С.

Приклад 115В

Метил 4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолінетокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-феноксibenзоат

10 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 68С сполукою прикладу 115А і 4-метоксифенілборонову кислоту 4-хлорфенілбороновою кислотою в прикладі 68D.

Приклад 115С

4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолінетокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-феноксibenзойна кислота

15 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 115В в прикладі 1Е.

Приклад 115D

4-[4-([4'-хлор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил)піперазин-1-іл]-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

20 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 115С в прикладі 27Н. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (уш.с, 1Н), 8,63 (т, 1Н), 8,46 (д, 1Н), 7,75 (дд, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,31 (м, 4Н), 7,23 (м, 2Н), 7,15 (м, 2Н), 6,98 (м, 1Н), 6,78 (м, 3Н), 6,44 (д, 1Н), 4,41 (м, 2Н), 3,87 (м, 6Н), 3,60-3,38 (м, 12Н), 3,36-3,25 (м, 8Н), 1,91 (м, 1Н), 1,64 (м, 2Н), 1,29 (м, 2Н).

25 Приклад 116

4-[4-([4'-хлор-4-[3-(диметиламіно)пропокси]-1,1'-дифеніл-2-іл]метил)піперазин-1-іл]-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Приклад 116А

Метил 4-(4-(2-бром-5-(3-(диметиламіно)пропокси)бензил)піперазин-1-іл)-2-феноксibenзоат

30 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи гідрохлоридну соль 2-хлор-N, N-диметилетанаміну гідрохлоридною сіллю 3-хлор-N, N-диметилпропан-1-аміну в прикладі 113С.

Приклад 116В

Метил 4-(4-((4'-хлор-4-(3-(диметиламіно)пропокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-феноксibenзоат

35 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 68С сполукою прикладу 116А і 4-метоксифенілборонову кислоту 4-хлорфенілбороновою кислотою в прикладі 68D.

Приклад 116С

4-(4-((4'-хлор-4-(3-(диметиламіно)пропокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-феноксibenзойна кислота

40 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 116В в прикладі 1Е.

Приклад 116D

4-[4-([4'-хлор-4-[3-(диметиламіно)пропокси]-1,1'-дифеніл-2-іл]метил)піперазин-1-іл]-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

45 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 116С в прикладі 27Н. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,64 (уш.с, 1Н), 9,52 (уш.с, 1Н), 8,63 (т, 1Н), 8,47 (д, 1Н), 7,75 (дд, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,34 (м, 2Н), 7,23 (м, 4Н), 7,14 (д, 1Н), 6,98 (м, 2Н), 6,78 (м, 3Н), 6,42 (с, 1Н), 4,09 (т, 2Н), 3,86 (м, 2Н), 3,50-3,36 (м, 8Н), 3,28 (м, 8Н), 2,83 (с, 6Н), 2,12 (м, 2Н), 1,91 (м, 1Н), 1,62 (м, 2Н), 1,29 (м, 2Н).

50 Приклад 117

4-(4-([4'-хлор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-феноксiben-N-({4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]-3-[(триформетил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)бензамід

55 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 115С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 163А в прикладі 27Н. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (д, 1Н), 7,86 (дд, 1Н), 7,49 (м, 3Н), 7,36-7,26 (м, 7Н), 7,10 (м, 3Н), 6,84 (д, 2Н), 6,77 (дд, 1Н), 6,41 (с, 1Н), 4,38 (м, 2Н), 3,84 (м, 4Н), 3,55 (м, 2Н), 3,50-3,30 (м, 10Н), 3,28 (м, 8Н), 3,20 (м, 2Н), 1,86 (м, 1Н), 1,55 (м, 2Н), 1,26 (м, 2Н).

Приклад 118

60 4-(4-([4'-хлор-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-

фенокси-N-({4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]-3-  
[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 114C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 163A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (уш.с, 1H), 9,06 (уш.с, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,36-7,20 (м, 7H), 7,06 (м, 3H), 6,83 (д, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,10 (т, 2H), 3,85 (дд, 2H), 3,40-3,05 (м, 16H), 2,90 (м, 2H), 2,15 (м, 2H), 1,84 (м, 3H), 1,60 (м, 6H), 1,41 (м, 2H), 1,26 (м, 2H).

Приклад 119

4-[4-({4'-хлор-4-[3-(диметиламіно)пропокси]-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл]-2-фенокси-N-({4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]-3-  
[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 116C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 163A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,36-7,26 (м, 7H), 7,06 (м, 3H), 6,84 (д, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,41 (д, 1H), 4,09 (т, 2H), 3,84 (дд, 2H), 3,50-3,24 (м, 14H), 3,10 (м, 2H), 2,83 (с, 6H), 2,12 (м, 2H), 1,86 (м, 1H), 1,55 (м, 2H), 1,26 (м, 2H).

Приклад 120

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл]-2-фенокси-N-({4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]-3-  
[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 113E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 163A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,75 (уш.с, 1H), 9,90 (уш.с, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,38-7,25 (м, 7H), 7,11 (д, 2H), 7,03 (м, 1H), 6,82 (д, 2H), 6,77 (дд, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,37 (т, 2H), 3,85 (м, 6H), 3,55 (м, 2H), 3,29 (м, 8H), 3,10 (м, 2H), 2,89 (с, 6H), 1,86 (м, 1H), 1,55 (м, 2H), 1,24 (м, 2H).

Приклад 121

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл]-N-({3-нітро-4-[(3-піролідин-1-ілпропіл)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксибензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 113E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 68F в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,70 (уш.с, 1H), 9,95 (уш.с, 1H), 9,73 (уш.с, 1H), 8,69 (т, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (м, 2H), 7,23 (м, 3H), 7,16 (д, 1H), 7,09 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 6,82 (д, 2H), 6,77 (дд, 1H), 6,42 (с, 1H), 4,37 (м, 2H), 3,70 (м, 6H), 3,54 (м, 8H), 3,21 (м, 4H), 3,19 (м, 2H), 2,88 (с, 6H), 1,97 (м, 4H), 1,85 (м, 2H).

Приклад 122

4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл]-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксибензамід

Приклад 122A

Метил 4-(4-(2-бром-6-гідроксибензил)піперазин-1-іл)-2-феноксибензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід на 2-бром-6-гідроксибензальдегід і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат на сполуку прикладу 113A в прикладі 1A.

Приклад 122B

Метил 4-(4-((4'-хлор-3-гідроксидифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-феноксибензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 68C сполукою прикладу 122A і 4-метоксифенілборонову кислоту 4-хлорфенілбороновою кислотою в прикладі 68D.

Приклад 122C

Метил 4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламіно)етокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-феноксибензоат

Сполуку прикладу 122B (100 мг) і гідрохлоридну соль 2-хлор-N, N-диметилетанаміну (30 мг) розчиняли в суміші розчинників хлористого метилену (1,5 мл) і 50 % водному розчині гідроксиду натрію (0,5 мл), після чого додавали йодид тетрабутиламонію (15 мг). Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водою і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Очищення на флеш-колонці здійснювали з використанням 0-5 % суміші метанол/хлористий метилен, отримуючи продукт.

Приклад 122D

4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламіно)етокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-

феноксibenзойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 122C в прикладі 1E.

Приклад 122E

5 4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл]-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 122D в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 10,20 (уш.с, 1H), 9,46 (уш.с, 1H), 8,65 (т, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,52 (м, 4H), 7,38 (м, 3H), 7,23 (м, 3H), 7,12 (м, 1H), 6,98 (м, 2H), 6,78 (д, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,43 (м, 2H), 3,87 (м, 2H), 3,62 (м, 4H), 3,35-3,15 (м, 12H), 2,90 (с, 6H), 1,90 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,27 (м, 2H).

Приклад 123

4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл]-N-({3-нітро-4-[(3-піролідин-1-ілпропіл)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

15 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 122C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 68F в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 10,01 (уш.с, 1H), 9,63 (уш.с, 1H), 9,32 (уш.с, 1H), 8,69 (т, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,52 (м, 4H), 7,38 (м, 2H), 7,25 (м, 3H), 7,15 (д, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,81 (д, 2H), 6,76 (м, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,43 (м, 4H), 3,56-3,51 (м, 8H), 3,20 (м, 4H), 3,10 (м, 6H), 2,91 (с, 6H), 1,98 (м, 4H), 1,85 (м, 2H).

Приклад 124

4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл]-2-феноксibenзамід  
N-({4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)бензамід

25 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 122C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 163A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,71 (уш.с, 1H), 9,89 (уш.с, 1H), 9,14 (уш.с, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,52 (м, 4H), 7,38 (м, 2H), 7,29 (м, 3H), 7,20 (м, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,83 (д, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 4,41 (м, 2H), 3,85 (м, 2H), 3,59 (м, 4H), 3,44 (м, 2H), 3,28 (м, 8H), 3,06 (м, 2H), 2,91 (с, 6H), 1,84 (м, 1H), 1,55 (м, 2H), 1,26 (м, 2H).

Приклад 125

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл]-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 125A

4'-хлор-4-гідроксидифеніл-2-карбальдегід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 68C на 2-бром-5-гідроксibenзальдегід і 4-метоксibenфенілборонову кислоту на 4-хлорфенілборонову кислоту в прикладі 68D.

Приклад 125B

4'-хлор-4-(2-(диметиламіно)етокси)дифеніл-2-карбальдегід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 122B сполукою прикладу 125A в прикладі 122C.

Приклад 125C

Метил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламіно)етокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбокcальдегід сполукою прикладу 125B і трет-бутил піперазин-1-карбокcилат сполукою прикладу 68B в прикладі 1A.

Приклад 125D

2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламіно)етокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 125C в прикладі 1E.

Приклад 125E

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл]-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 125D в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,46 (уш.с, 1H), 11,25 (с, 1H), 9,80 (уш.с, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,65 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,28 (м, 5H), 7,15 (д, 1H), 7,10 (м, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,94 (м, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,36 (м, 2H), 6,26 (м, 1H), 4,35 (т,

2Н), 3,85 (м, 6Н), 3,54 (м, 4Н), 3,31 (м, 6Н), 3,06 (м, 2Н), 2,88 (с, 6Н), 1,88 (м, 1Н), 1,60 (м, 2Н), 1,28 (м, 2Н).

Приклад 126

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл]-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 126А

Метил 2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламіно)етокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 125В і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 150А в прикладі 1А.

Приклад 126В

2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламіно)етокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 126А в прикладі 1Е.

Приклад 126С

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл]-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 126В в прикладі 27Н. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,35 (уш.с, 1Н), 11,17 (с, 1Н), 9,85 (уш.с, 1Н), 8,61 (т, 1Н), 8,57 (д, 1Н), 7,77 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,46 (д, 2Н), 7,38 (м, 2Н), 7,30 (м, 4Н), 7,09 (м, 3Н), 6,84 (дд, 1Н), 6,69 (дд, 1Н), 6,36 (м, 1Н), 6,26 (м, 1Н), 4,35 (т, 2Н), 3,85 (м, 6Н), 3,54 (м, 4Н), 3,31 (м, 6Н), 3,06 (м, 2Н), 2,88 (с, 6Н), 1,88 (м, 1Н), 1,60 (м, 2Н), 1,28 (м, 2Н).

Приклад 127

4-(4-({4'-хлор-4-[2-морфолін-4-ілетокси]-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 127А

4'-хлор-4-(2-морфолінетокси)дифеніл-2-карбальдегід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 122В сполукою прикладу 125А і гідрохлоридну соль 2-хлор-N, N-диметилетанаміну гідрохлоридною сіллю 4-(2-хлоретил)морфоліну в прикладі 122С.

Приклад 127В

Метил 2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолінетокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 127А і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 150А в прикладі 1А.

Приклад 127С

2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолінетокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 127В в прикладі 1Е.

Приклад 127D

4-(4-({4'-хлор-4-[2-морфолін-4-ілетокси]-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 127С в прикладі 27Н. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,35 (уш.с, 1Н), 11,17 (с, 1Н), 8,61 (т, 1Н), 8,57 (д, 1Н), 7,77 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,46 (д, 2Н), 7,38 (м, 2Н), 7,29 (м, 4Н), 7,09 (м, 3Н), 6,84 (дд, 1Н), 6,69 (дд, 1Н), 6,36 (м, 1Н), 6,26 (д, 1Н), 4,39 (т, 2Н), 3,85 (м, 6Н), 3,54 (м, 10Н), 3,31 (м, 8Н), 3,06 (м, 2Н), 1,88 (м, 1Н), 1,60 (м, 2Н), 1,27 (м, 2Н).

Приклад 128

4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл]-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 128А

4'-хлор-3-гідроксидифеніл-2-карбальдегід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 68С на 2-бром-6-гідроксибензальдегід і 4-метоксифенілборонову кислоту на 4-хлорфенілборонову кислоту в прикладі 68D.

Приклад 128В

4'-хлор-3-(2-(диметиламіно)етокси)дифеніл-2-карбальдегід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 122В сполукою прикладу 128А в прикладі 122С.

Приклад 128С

Метил 2-(1Н-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламіно)етокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 128В і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 68В в прикладі 1А.

Приклад 128D

2-(1Н-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламіно)етокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 128С в прикладі 1Е.

Приклад 128Е

4-[4-((4'-хлор-3-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл]-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 128D в прикладі 27Н. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,15 (с, 1Н), 8,47 (т, 1Н) 8,45 (д, 1Н), 7,68 (дд, 1Н), 7,57 (д, 1Н), 7,50 (д, 2Н), 7,42 (д, 2Н), 7,32 (м, 1Н), 7,24 (м, 1Н), 7,12 (д, 1Н), 7,05 (д, 1Н), 6,94 (м, 2Н), 6,84 (д, 1Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,35 (д, 1Н), 6,25 (м, 2Н), 4,17 (т, 2Н), 3,85 (м, 2Н), 3,54 (м, 10Н), 3,40 (м, 6Н), 3,30 (с, 6Н), 3,02 (м, 2Н), 2,96 (м, 4Н), 2,28 (м, 4Н), 1,88 (м, 1Н), 1,60 (м, 2Н), 1,28 (м, 2Н).

Приклад 129

4-[4-((4'-хлор-3-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл]-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 129А

Метил 2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламіно)етокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 128В і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 150А в прикладі 1А.

Приклад 129В

2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламіно)етокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 129А в прикладі 1Е.

Приклад 129С

4-[4-((4'-хлор-3-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл]-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 129В в прикладі 27Н. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,38 (уш.с, 1Н), 11,19 (с, 1Н), 10,00 (уш.с, 1Н), 8,61 (т, 1Н), 8,58 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,53 (м, 4Н), 7,39 (м, 4Н), 7,19 (м, 1Н), 7,11 (м, 2Н), 6,93 (д, 1Н), 6,84 (дд, 1Н), 6,69 (дд, 1Н), 6,39 (м, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 4,40 (м, 2Н), 3,85 (м, 8Н), 3,58 (м, 2Н), 3,27 (м, 6Н), 3,06 (м, 2Н), 2,89 (с, 6Н), 1,89 (м, 1Н), 1,60 (м, 2Н), 1,27 (м, 2Н).

Приклад 130

4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 130А

Метил 2-(1Н-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолінетокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 127А і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 68В в прикладі 1А.

Приклад 130В

2-(1Н-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолінетокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 130А в прикладі 1Е.

Приклад 130С

4-(4-([4'-хлор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 130В в прикладі 27Н. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,47 (уш.с, 1Н), 11,23 (с, 1Н), 8,59 (т, 1Н), 8,47 (д, 1Н), 7,63 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,47 (д, 2Н), 7,27 (м, 6Н), 7,13 (м, 2Н), 7,03 (м, 1Н), 6,93 (м, 1Н), 6,74 (дд, 1Н), 6,35 (м, 1Н), 6,24 (м, 1Н), 4,39 (т, 2Н), 3,85 (м, 6Н), 3,54 (м, 10Н), 3,26 (м, 10Н), 1,88 (м, 1Н), 1,59 (м, 2Н), 1,27 (м, 2Н).

Приклад 131

4-(4-([4'-хлор-3-[2-морфолін-4-ілетокси)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 131А

4'-хлор-3-(2-морфолінетокси)дифеніл-2-карбальдегід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 122В сполукою прикладу 128А і гідрохлоридну соль 2-хлор-N, N-диметилетанаміну на гідрохлоридну соль 4-(2-хлоретил)морфоліну в прикладі 122С.

Приклад 131В

Метил 2-(1Н-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(2-морфолінетокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 131А і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 68В в прикладі 1А.

Приклад 131С

2-(1Н-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(2-морфолінетокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 131В в прикладі 1Е.

Приклад 131D

4-[4-([4'-хлор-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 131С в прикладі 27Н. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,49 (уш.с, 1Н), 11,25 (с, 1Н), 8,59 (т, 1Н), 8,50 (д, 1Н), 7,68 (дд, 1Н), 7,52 (м, 4Н), 7,34 (д, 2Н), 7,28 (м, 1Н), 7,18 (м, 2Н), 7,06 (д, 1Н), 6,94 (м, 2Н), 6,73 (дд, 1Н), 6,40 (д, 1Н), 6,33 (д, 1Н), 6,24 (м, 1Н), 4,43 (т, 2Н), 3,85 (м, 10Н), 3,61 (м, 6Н), 3,27 (м, 8Н), 3,02 (м, 2Н), 1,88 (м, 1Н), 1,60 (м, 2Н), 1,28 (м, 2Н).

Приклад 132

4-[4-([4'-хлор-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 132А

Метил 2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(2-морфолінетокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 131А і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 150А в прикладі 1А.

Приклад 132В

2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(2-морфолінетокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 132А в прикладі 1Е.

Приклад 132С

4-[4-([4'-хлор-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 132В в прикладі 27Н. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,34 (уш.с, 1Н), 11,17 (с, 1Н), 8,60 (т, 1Н), 8,58 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,50 (м, 4Н), 7,39 (м, 4Н), 7,19 (д, 1Н), 7,14 (д, 1Н), 7,09 (д, 1Н), 6,93 (д, 1Н), 6,84 (дд, 1Н), 6,69 (дд, 1Н), 6,39 (м, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 4,40 (м, 2Н), 3,85 (м, 6Н), 3,48 (м, 8Н), 3,27 (м, 10Н), 3,06 (м, 2Н), 1,89 (м, 1Н), 1,60 (м, 2Н), 1,27 (м, 2Н).

Приклад 133

4-[4-([4'-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл]метил)піперазин-1-іл]-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 113D і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 21A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,34 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,69 (дд, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,42 (м, 4H), 7,14 (м, 3H), 7,09 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,92 (дд, 1H), 6,87 (м, 1H), 6,84 (м, 3H), 6,30 (д, 1H), 4,16 (т, 2H), 3,07 (м, 6H), 2,95 (м, 4H), 2,56 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,35 (м, 4H), 2,03 (м, 2H), 1,68 (м, 2H).

#### Приклад 134

4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл]-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(3-піролідін-1-ілпропіл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 129B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 68F в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,34 (уш.с, 1H), 11,17 (с, 1H), 9,65 (уш.с, 1H), 8,63 (т, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,53 (д, 2H), 7,41 (м, 6H), 7,15 (м, 3H), 6,92 (м, 1H), 6,84 (дд, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,16 (д, 1H), 4,37 (м, 2H), 3,50 (м, 12H), 3,17 (м, 4H), 2,97 (м, 4H), 2,88 (с, 6H), 1,95 (м, 4H), 1,85 (м, 2H).

#### Приклад 135

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл]-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(3-піролідін-1-ілпропіл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 126B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 68F в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,29 (уш.с, 1H), 11,16 (с, 1H), 9,56 (уш.с, 1H), 8,63 (т, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,41 (м, 4H), 7,32 (м, 3H), 7,24 (м, 1H), 7,12 (м, 3H), 6,84 (дд, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,33 (т, 2H), 3,50 (м, 12H), 3,17 (м, 4H), 2,97 (м, 4H), 2,86 (с, 6H), 1,95 (м, 4H), 1,85 (м, 2H).

#### Приклад 136

4-(4-({4'-хлор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(3-піролідін-1-ілпропіл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 127C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 68F в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,29 (уш.с, 1H), 11,16 (с, 1H), 9,54 (уш.с, 1H), 8,63 (т, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,45 (д, 2H), 7,38 (м, 2H), 7,31 (д, 2H), 7,23 (м, 2H), 7,12 (м, 3H), 6,84 (дд, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,36 (т, 2H), 3,82 (м, 4H), 3,50 (м, 8H), 3,17 (м, 10H), 2,98 (м, 4H), 1,95 (м, 6H), 1,85 (м, 2H).

#### Приклад 137

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл]-N-({3-нітро-4-{{1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл}аміно}феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 113E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 108A в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,71 (уш.с, 1H), 9,81 (уш.с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,30 (м, 4H), 7,21 (м, 3H), 7,10 (м, 1H), 6,97 (м, 1H), 6,77 (м, 3H), 6,43 (с, 1H), 4,36 (т, 2H), 3,72 (м, 2H), 3,58 (м, 4H), 3,23 (м, 6H), 2,95 (м, 4H), 2,89 (с, 6H), 2,60 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 1,68 (м, 2H).

#### Приклад 138

4-(4-({4'-хлор-4-(2-піролідін-1-ілетокси)-1,1'-дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

#### Приклад 138A

Метил 4-(4-({4'-хлор-4-гідроксидифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл)-2-феноксibenзоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 68C сполукою прикладу 113B і 4-метоксифенілборонову кислоту 4-хлорфенілбороновою кислотою в прикладі 68D.

#### Приклад 138B

Метил 4-(4-({4'-хлор-4-(2-піролідін-1-ілетокси)дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл)-2-феноксibenзоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 113B сполукою прикладу 138A і гідрохлоридну соль 2-хлор-N, N-диметилетанаміну HCl сіллю 1-(2-хлоретил)піролідину в прикладі 113C.

#### Приклад 138C

4-(4-({4'-хлор-4-(2-піролідін-1-ілетокси)дифеніл-2-іл}метил)піперазин-1-іл)-2-феноксibenзойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 138B в прикладі 1E.

#### Приклад 138D



4-(4-((4'-хлор-4-(2-піролідин-1-ілетокси)-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 138С в прикладі 27Н. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,64 (уш.с, 1Н), 9,98 (уш.с, 1Н), 8,62 (д, 1Н), 8,47 (д, 1Н), 7,75 (дд, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,26 (м, 6Н), 7,14 (м, 2Н), 6,99 (м, 1Н), 6,81 (д, 2Н), 6,77 (дд, 1Н), 6,43 (д, 1Н), 4,36 (т, 2Н), 3,86 (дд, 2Н), 3,62 (м, 8Н), 3,28 (м, 8Н), 3,10 (м, 4Н), 2,04 (м, 2Н), 1,90 (м, 3Н), 1,65 (м, 2Н), 1,29 (м, 2Н).

Приклад 139

4-[4-((4'-хлор-4-[2-(діізопропіламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл]-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Приклад 139А

Метил 4-(4-((4'-хлор-4-(2-(діізопропіламіно)етокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-феноксibenзоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 113В сполукою прикладу 138А і гідрохлоридну соль 2-хлор-N, N-диметилетанаміну гідрохлоридною сіллю 2-діізопропіламіноетилхлориду в прикладі 113С.

Приклад 139В

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(діізопропіламіно)етокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-феноксibenзойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 139А в прикладі 1Е.

Приклад 139С

4-[4-((4'-хлор-4-[2-(діізопропіламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл]-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 139В в прикладі 27Н. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (уш.с, 1Н), 8,75 (уш.с, 1Н), 8,62 (д, 1Н), 8,47 (д, 1Н), 7,75 (дд, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,31 (м, 4Н), 7,23 (м, 2Н), 7,13 (м, 2Н), 6,99 (м, 1Н), 6,79 (м, 3Н), 6,44 (м, 1Н), 4,31 (т, 2Н), 3,86 (дд, 2Н), 3,62 (м, 10Н), 3,28 (м, 6Н), 1,91 (м, 1Н), 1,62 (м, 2Н), 1,32 (м, 14Н).

Приклад 140

4-[4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл]-2-(2,3-дигідро-1Н-індол-5-ілокси)-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Суспензію сполуки прикладу 40D (22,57 мг) і ціаноборгіриду натрію (25 мг) в оцтовій кислоті (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Продукт розподіляли між хлористим метилом і водою. Органічний шар відділяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Сирий продукт очищали ОФ-ВЕРХ (С8, 30-100 ацетонітрил/вода/0,1 % трифтороцтова кислота). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,56 (с, 1Н), 9,60 (с, 1Н), 8,66 (т, 1Н), 8,57 (д, 1Н), 7,85 (дд, 1Н), 7,71 (с, 1Н), 7,46-7,60 (м, 5Н), 7,29-7,42 (м, 3Н), 7,25 (д, 1Н), 6,95 (с, 1Н), 6,82 (с, 1Н), 6,73 (д, 1Н), 6,36 (с, 1Н), 4,32 (уш.с, 2Н), 3,85 (дд, 4Н), 3,59 (т, 4Н), 3,35 (т, 2Н), 3,27 (т, 2Н), 3,02 (т, 4Н), 1,80-1,99 (м, 1Н), 1,62 (д, 2Н), 1,15-1,36 (м, 2Н).

Приклад 141

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)циклогепт-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-[(3-піролідин-1-ілпропіл)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 141А

(Z)-метил 2-(трифторметилсульфонілокси)циклогепт-1-енкарбоксилат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 5,5-диметил-2-метоксикарбонілциклогексанон на метил 2-оксоциклогептанкарбоксилат в прикладі 18А.

Приклад 141В

(Z)-метил 2-(4-хлорфеніл)циклогепт-1-енкарбоксилат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 18А сполукою прикладу 141А в прикладі 18В.

Приклад 141С

(Z)-2-(4-хлорфеніл)циклогепт-1-еніл)метанол

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 18В сполукою прикладу 141В в прикладі 18С.

Приклад 141D

(Z)-2-(4-хлорфеніл)циклогепт-1-енкарбальдегід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 143С сполукою прикладу 141С в прикладі 143D.

Приклад 141Е

(Z)-етил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)циклогепт-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 141D і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 68B в прикладі 1A.

Приклад 141F

(Z)-2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)циклогепт-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 143E сполукою прикладу 141E в прикладі 143F.

Приклад 141G

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)циклогепт-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-((3-піролідин-1-ілпропіл)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 141F і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 68F в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,45 (м, 1H), 10,03 (м, 1H), 8,58 (м, 2H), 8,30 (м, 1H), 7,26 (м, 11H), 6,25 (м, 2H), 3,14 (м, 12H), 2,73 (м, 5H), 1,94 (м, 12H), 1,54 (м, 5H).

Приклад 142

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)циклоокт-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-((3-піролідин-1-ілпропіл)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 142A

(Z)-етил 2-(трифторметилсульфонілокси)циклоокт-1-енкарбоксилат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 5,5-диметил-2-метоксикарбонілциклогексанон на етил 2-оксоциклооктанкарбоксилат в прикладі 18A.

Приклад 142B

(Z)-етил 2-(4-хлорфеніл)циклоокт-1-енкарбоксилат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 18A сполукою прикладу 142A в прикладі 18B

Приклад 142C

(Z)-2-(4-хлорфеніл)циклоокт-1-еніл)метанол

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 18B сполукою прикладу 142B в прикладі 18C.

Приклад 142D

(Z)-2-(4-хлорфеніл)циклоокт-1-енкарбальдегід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 143C сполукою прикладу 142C в прикладі 143D.

Приклад 142E

(Z)-етил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)циклоокт-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 142D і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 68B в прикладі 1A.

Приклад 142F

(Z)-2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)циклоокт-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 143E сполукою прикладу 142E в прикладі 143F.

Приклад 142G

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)циклоокт-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-((3-піролідин-1-ілпропіл)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 142F і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 68F в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,51 (м, 1H), 10,01 (м, 1H), 8,58 (м, 2H), 7,26 (м, 12H), 6,35 (м, 2H), 3,14 (м, 13H), 2,73 (м, 5H), 1,88 (м, 7H), 1,45 (м, 10H).

Приклад 143

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)циклопент-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-((3-піролідин-1-ілпропіл)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 143A

Етил 2-(трифторметилсульфонілокси)циклопент-1-енкарбоксилат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 5,5-диметил-2-метоксикарбонілциклогексанон на етил 2-оксоциклопентанкарбоксилат в прикладі 18А.

Приклад 143В

Етил 2-(4-хлорфеніл)циклопент-1-енкарбоксилат

5 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 18А сполукою прикладу 143А в прикладі 18В.

Приклад 142С

(2-(4-хлорфеніл)циклопент-1-еніл)метанол

10 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 18В сполукою прикладу 143В в прикладі 18С.

Приклад 143D

2-(4-хлорфеніл)циклопент-1-енкарбальдегід

15 До розчину оксалілхлориду (1,1 г) в хлористому метилені (30 мл) при -78°C додавали диметилсульфоксид (6,12 мл). Суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин, а потім додавали розчин сполуки прикладу 143С (1,2 г) в хлористому метилені (10 мл). Суміш перемішували при -78°C протягом 2 годин перед додаванням триетиламіну (10 мл). Суміш перемішували протягом ночі і давали температурі підвищитися до кімнатної температури. Суміш розбавляли ефіром (300 мл) і промивали водою, насиченим розчином солі і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Розчинник випарювали і очищали на колонці (5 % етилацетату в гексані) з отриманням продукту.

Приклад 143Е

Етил 2-(1Н-індол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)циклопент-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

25 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 143D і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 68В в прикладі 1А.

Приклад 143F

2-(1Н-індол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)циклопент-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

30 До розчину сполуки прикладу 143Е (254 мг) в тетрагідрофурані (4 мл), метанолі (2 мл) і воді (2 мл) додавали  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (126 мг). Суміш перемішували протягом ночі. Потім суміш нейтралізовували 5 %  $\text{HCl}$  і розбавляли етилацетатом (200 мл). Після промивання насиченим розчином солі її сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Розчинник випарювали з отриманням продукту.

Приклад 143G

35 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)циклопент-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(3-піролідин-1-ілпропіл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

40 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 143F і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 68F в прикладі 1G.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  м. год. 11,41 (м, 1H), 10,19 (м, 1H), 8,58 (м, 2H), 7,26 (м, 14H), 6,33 (м, 2H), 3,80 (м, 4H), 3,13 (м, 12H), 2,69 (м, 5H), 1,95 (м, 7H).

Приклад 144

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклопент-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 144А

45 Метил 4,4-диметил-2-оксоциклопентанкарбоксилат

Дану сполуку отримували відповідно до WO 2006/035061 (сторінка 53).

Приклад 144В

Метил 4,4-диметил-2-(трифторметилсульфонілокси)циклопент-1-енкарбоксилат

50 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 5,5-диметил-2-метоксикарбонілциклогексанон на етил 2-оксоциклопентанкарбоксилат в прикладі 18А.

Приклад 144С

Етил 2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклопент-1-енкарбоксилат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 18А сполукою прикладу 144В в прикладі 18В.

55 Приклад 144D

(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклопент-1-еніл)метанол

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 18В сполукою прикладу 144С в прикладі 18С.

Приклад 144Е

60 2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклопент-1-енкарбальдегід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 143C сполукою прикладу 144D в прикладі 143D.

Приклад 144F

Етил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклопент-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 144E і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 68B в прикладі 1A.

Приклад 144G

10 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклопент-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 143E сполукою прикладу 144F в прикладі 143F.

Приклад 144H

15 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклопент-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 144G і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 21A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,59 (м, 1H), 11,25 (с, 1H), 9,53 (м, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,26 (м, 7H), 6,95 (м, 1H), 6,77 (дд, 1H), 6,41 (м, 2H), 6,23 (с, 1H), 2,87 (м, 10H), 2,28 (м, 12H), 1,11 (м, 6H).

Приклад 145

4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

25 Приклад 145A

Метил 6,6-диметил-4-оксотетрагідро-2H-піран-3-карбоксилат

30 До суспензії промитого гексаном NaN (0,72 г, 60 %) в тетрагідрофурані (30 мл) додавали розчин 2,2-диметилдигідро-2H-піран-4(3H)-ону (2,0 г) в тетрагідрофурані (20 мл). Суспензію перемішували протягом 30 хвилин. Додавали по краплях зі шприца диметилкарбонат (6,31 мл). Суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш підкислювали 5 % HCl і екстрагували хлористим метиленом (3×100 мл) і промивали водою, насиченим розчином солі і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після упарювання сирий продукт завантажували на колонку і елюювали 10 % етилацетату в гексані, отримуючи продукт.

Приклад 145B

35 Метил 6,6-диметил-4-(трифторметилсульфонілокси)-5,6-дигідро-2H-піран-3-карбоксилат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 5,5-диметил-2-метоксикарбонілциклогексанон на сполуку прикладу 145A в прикладі 18A.

Приклад 145C

Метил 4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-карбоксилат

40 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 18A сполукою прикладу 145B в прикладі 18B.

Приклад 145D

4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл)метанол

45 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 18B сполукою прикладу 145C в прикладі 18C.

Приклад 145E

4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-карбальдегід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 143C сполукою прикладу 145D в прикладі 143D.

50 Приклад 145F

Етил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 145E і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 68B в прикладі 1A.

Приклад 146G

2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

60 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 143E сполукою прикладу 145F в прикладі 143F.

## Приклад 145H

4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([4-([1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 145G і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 21A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,56 (м, 1H), 11,26 (с, 1H), 9,52 (м, 1H), 8,51 (м, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,41 (д, 2H), 7,28 (т, 1H), 7,17 (м, 4H), 6,96 (м, 2H), 6,74 (д, 1H), 6,39 (м, 2H), 6,23 (с, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,85 (м, 3H), 2,93 (м, 10H), 2,10 (м, 7H), 1,22 (с, 6H).

## Приклад 146

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)циклоокт-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([4-([1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 142F і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 21A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,59 (с, 1H), 11,25 (с, 1H), 9,36 (м, 2H), 8,50 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,28 (м, 1H), 7,14 (м, 5H), 6,96 (т, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,38 (м, 2H), 6,23 (с, 1H), 2,91 (м, 14H), 2,27 (м, 6H), 1,49 (м, 11H).

## Приклад 147

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)циклогепт-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([4-([1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 141F і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 21A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,60 (с, 1H), 11,26 (с, 1H), 9,32 (м, 2H), 8,51 (м, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,29 (т, 1H), 7,14 (м, 4H), 6,97 (т, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,40 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 2,94 (м, 17H), 2,27 (м, 4H), 1,80 (м, 4H), 1,55 (м, 5H).

## Приклад 148

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)циклопент-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([4-([1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 143F і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 21A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,60 (с, 1H), 11,26 (с, 1H), 9,47 (м, 2H), 8,51 (м, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,20 (м, 6H), 6,96 (т, 1H), 6,77 (дд, 1H), 6,41 (м, 2H), 6,24 (с, 1H), 2,93 (м, 17H), 2,01 (м, 8H).

## Приклад 149

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)циклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([4-([1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

## Приклад 149A

Етил 2-(трифторметилсульфонілокси)циклогекс-1-енкарбоксилат

Дану сполуку отримували, замінюючи 5,5-диметил-2-метоксикарбонілциклогексанон на етил 2-оксоциклогексанкарбоксилат в прикладі 18A.

## Приклад 149B

Етил 2-(4-хлорфеніл)циклогекс-1-енкарбоксилат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 18A сполукою прикладу 149A в прикладі 18B.

## Приклад 149C

2-(4-хлорфеніл)циклогекс-1-еніл)метанол

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 18B сполукою прикладу 149B в прикладі 18C.

## Приклад 149D

2-(4-хлорфеніл)циклогекс-1-енкарбальдегід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 143C сполукою прикладу 149C в прикладі 143D.

## Приклад 149E

Етил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)циклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 149D і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 68B в прикладі 1A.

## Приклад 149F

2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)циклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 143Е сполукою прикладу 149Е в прикладі 143F.

Приклад 149G

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)циклогепт-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({4-  
5 [(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 149F і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 21А в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,14 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,23 (м, 1H), 7,01 (м, 5H), 6,63 (дд, 1H), 6,34 (д, 1H), 6,22 (м, 2H), 3,74 (м, 1H), 3,03 (м,  
10 7H), 2,67 (м, 5H), 2,07 (м, 11H), 1,67 (м, 7H).

Приклад 150

4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 150A

15 Метил 2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1С сполукою прикладу 26А і сполуку прикладу 1В піперазином в прикладі 1D.

Приклад 150B

20 Метил 2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 145Е і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 150А в прикладі 1А.

Приклад 150C

25 2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 143Е сполукою прикладу 150В в прикладі 143F.

Приклад 150D

30 4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 150С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 21А в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,00 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,29 (м, 1H), 7,14 (д, 2H), 6,93 (д, 1H), 6,86 (д, 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,55 (дд, 1H), 6,31 (с, 1H), 6,15 (д, 1H), 5,85 (м, 3H), 4,11 (с, 2H), 3,00 (м, 8H), 2,82 (с, 2H), 2,73 (м, 3H), 2,23 (м, 8H), 1,57 (м, 2H), 1,18 (с, 6H).

Приклад 151

40 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)циклогепт-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 151A

(Z)-метил 2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)циклогепт-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

45 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 141D і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 150А в прикладі 1А.

Приклад 151B

(Z)-2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)циклогепт-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

50 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 143Е сполукою прикладу 151А в прикладі 143F.

Приклад 151C

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)циклогепт-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-  
55 [(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 151В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 21А в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,06 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,33 (м, 4H), 7,01 (м, 4H), 6,76 (дд, 1H), 6,58 (дд, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 5,75 (с, 1H), 3,69 (м, 1H), 2,96 (м, 6H), 2,71 (м, 2H), 2,36 (м, 8H), 2,21 (с, 5H), 1,98 (м, 2H), 1,63 (м, 8H).

60 Приклад 152

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-[[1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 18G і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 21A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,43 (м, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,22 (м, 3H), 7,11 (м, 2H), 7,01 (т, 1H), 6,79 (м, 3H), 6,45 (д, 1H), 3,06 (м, 14H), 2,20 (м, 4H), 2,04 (с, 3H), 1,85 (м, 2H), 1,47 (м, 2H), 0,96 (с, 6H).

Приклад 153

4-(4-[[4-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл]-N-[[4-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-феноксibenзамід

Приклад 153A

4-(2-диметиламіно)етиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін на N, N-диметилетилендіамін в прикладі 1F.

Приклад 153B

4-(4-[[4-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл]-N-[[4-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 153A і сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 1Е в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,75 (уш.с, 1H), 9,78 (уш.с, 1H), 9,44 (уш.с, 1H), 8,66 (т, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,51 (м, 4H), 7,38 (д, 2H), 7,33 (м, 1H), 7,24 (д, 2H), 7,18 (д, 1H), 7,02 (дд, 1H), 6,81 (д, 2H), 6,76 (д, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,30 (м, 1H), 3,83 (м, 4H), 3,31 (м, 6H), 3,15 (м, 2H), 3,04 (м, 2H), 2,85 (с, 6H).

Приклад 154

4-(4-[[4-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл]-N-[[4-[[3-(диметиламіно)пропіл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-феноксibenзамід

Приклад 154A

4-(3-диметиламіно)пропіламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін на N, N-диметил-1,3-пропандіамін в прикладі 1F.

Приклад 154B

4-(4-[[4-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл]-N-[[4-[[3-(диметиламіно)пропіл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 154A і сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 1Е в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (уш.с, 1H), 9,38 (уш.с, 1H), 8,66 (т, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,51 (м, 4H), 7,38 (д, 1H), 7,33 (м, 2H), 7,24 (д, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,02 (дд, 1H), 6,81 (д, 2H), 6,76 (д, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,50 (м, 4H), 3,30 (м, 4H), 3,12 (м, 6H), 2,78 (с, 6H), 1,95 (м, 2H).

Приклад 155

4-(4-[[4-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл]-N-((4-[[3-(морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7A і сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 1Е в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,70 (уш.с, 1H), 9,72 (уш.с, 1H), 8,68 (т, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,51 (м, 4H), 7,37 (д, 2H), 7,33 (м, 1H), 7,24 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,03 (дд, 1H), 6,81 (д, 2H), 6,76 (д, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,24 (м, 1H), 3,97 (м, 2H), 3,63 (м, 4H), 3,28 (м, 4H), 3,18 (м, 4H), 3,06 (м, 4H), 2,88 (м, 4H), 1,99 (м, 2H).

Приклад 156

4-(4-[[4-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл]-N-[[4-[[4-(диметиламіно)бутил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-феноксibenзамід

Приклад 156A

4-(4-диметиламіно)бутиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін на N, N-диметил-1,4-бутандіамін в прикладі 1F.

Приклад 156B

4-(4-[[4-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл]-N-[[4-[[4-(диметиламіно)бутил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 156A і сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 1Е в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,

диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,70 (уш.с, 1H), 9,34 (уш.с, 1H), 8,63 (т, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,51 (м, 4H), 7,39 (д, 2H), 7,33 (м, 1H), 7,24 (д, 2H), 7,12 (д, 1H), 7,01 (дд, 1H), 6,80 (д, 2H), 6,75 (д, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,28 (м, 1H), 3,83 (м, 4H), 3,45 (м, 10H), 3,10 (м, 4H), 2,85 (с, 6H), 1,66 (м, 4H).

5 Приклад 157

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(3-нітро-4-{1-(фенілсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-феноксibenзамід

Приклад 157A

Трет-бутил 4-(2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)піперидин-1-карбоксилат

10 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін на 1-Вос-4-амінопіперидин в прикладі 1F.

Приклад 157B

3-нітро-4-(піперидин-4-іламіно)бензолсульфонамід

15 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1A сполукою прикладу 157A в прикладі 1B.

Приклад 157C

3-нітро-4-(1-(фенілсульфоніл)піперидин-4-іламіно)бензолсульфонамід

20 Суміш сполуки прикладу 157B (84 мг), бензолсульфонілхлориду (46 мг) і триетиламіну (101 мг) в  $CH_2Cl_2$  (2 мл) перемішували протягом 1 години. Продукт хроматографували на силікагелі з використанням 25 % суміші етилацетат/гексани.

Приклад 157D

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(3-нітро-4-{1-(фенілсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-феноксibenзамід

25 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 157C і сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 1E в прикладі 27H.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,68 (уш.с, 1H), 9,65 (уш.с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,70 (м, 4H), 7,51 (м, 5H), 7,37 (м, 3H), 7,19 (м, 3H), 6,94 (дд, 1H), 6,75 (м, 3H), 6,44 (с, 1H), 4,28 (м, 1H), 3,73 (м, 4H), 3,50 (м, 4H), 3,17 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 2,86 (м, 2H), 1,99 (м, 2H), 1,74 (м, 2H).

30 Приклад 158

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(3-нітро-4-{1-(хінолін-8-ілсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-феноксibenзамід

Приклад 158A

3-нітро-4-(1-хінолін-8-ілсульфоніл)піперидин-4-іламіно)бензолсульфонамід

35 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи бензолсульфонілхлорид на хінолін-8-сульфонілхлорид в прикладі 157C.

Приклад 158B

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(3-нітро-4-{1-(хінолін-8-ілсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-феноксibenзамід

40 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 158A і сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 1E в прикладі 27H.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,66 (уш.с, 1H), 9,10 (дд, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,41 (м, 2H), 8,32 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,78 (дд, 2H), 7,72 (д, 2H), 7,48 (м, 4H), 7,39 (дд, 2H), 7,33 (м, 1H), 7,17 (м, 3H), 6,95 (дд, 1H), 6,76 (м, 3H), 6,42 (с, 1H), 4,35 (м, 1H), 3,90 (д, 2H), 3,77 (м, 2H), 3,34 (м, 6H), 2,99 (м, 4H), 1,97 (м, 2H), 1,65 (м, 2H).

Приклад 159

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-фенокси-N-({4-{1-(фенілсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно}-3-[(тритфторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 159A

(2-Фторфеніл)(трифторметил)сульфан

50 Гідрохлорид метилвіологену (1,17 г) в N, N-диметилформаміді (80 мл) при 25°C насичували трифторметилйодидом, обробляли 2-фторбензолтіолом (9,7 мл) і триетиламіном (20 мл), перемішували протягом 24 годин, розбавляли водою (240 мл) і екстрагували діетиловим ефіром. Екстракт промивали 1M NaOH, насиченим розчином хлориду амонію і насиченим розчином солі і концентрували.

Приклад 159B

1-Фтор-1-(трифторметилсульфоніл)бензол

60 Сполуку прикладу 159A (17,346 г) в суміші 1:1:2 чотирхлористий вуглець:ацетонітрил:вода (800 мл) при 25°C обробляли періодатом натрію (56,8 г) і гідратом хлориду рутенію(III) (183 мг), перемішували протягом 18 годин, розбавляли хлористим метиленом (100 мл) і фільтрували



через діатомову землю (Celite®). Фільтрат промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували хлористим метиленом. Екстракт промивали насиченим розчином солі і сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Концентрат фільтрували через силікагель.

#### Приклад 159C

##### 5 4-Фтор-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

Сполуку прикладу 159B (37,3 г) в хлорсульфоновій кислоті (32,8 мл) при 120°C перемішували протягом 18 годин, охолоджували до 25°C і переносили за допомогою піпетки на подрібнений лід. Суміш екстрагували етилацетатом, а екстракт промивали водою і насиченим розчином солі і сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Сирий продукт розчиняли в ізопропанолі (706 мл) при -78°C, обробляли гідроксидом амонію (98 мл) протягом 1 години, перемішували 1 годину, гасили 6М HCl (353 мл), нагрівали до 25°C і концентрували. Концентрат змішували з водою і екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Концентрат перекристалізовували із суміші етилацетат/гексан.

#### Приклад 159D

##### 15 Трет-бутил 4-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)піперидин-1-карбоксилат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін на 1-Вос-4-амінопіперидин і 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 159C в прикладі 1F.

#### Приклад 159E

##### 20 4-(Піперидин-4-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1A сполукою прикладу 159D в прикладі 1B.

#### Приклад 159F

##### 25 4-(1-(Фенілсульфоніл)піперидин-4-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 157B сполукою прикладу 159E в прикладі 157C.

#### Приклад 159G

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-фенокси-N-({4-[(1-(фенілсульфоніл)піперидин-4-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)бензамід  
30 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 159F і сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 1E в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,72 (уш.с, 1H), 9,70 (уш.с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,67-7,82 (м, 7H), 7,52 (д, 2H), 7,47 (д, 2H), 7,36 (м, 3H), 7,24 (дд, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,78 (д, 2H), 6,72 (м, 2H), 6,44 (д, 1H), 4,27 (м, 1H), 3,73 (м, 4H), 3,46 (м, 4H), 3,17 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 2,87 (м, 2H), 1,97 (м, 2H), 1,64 (м, 2H).

#### Приклад 160

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-фенокси-N-({4-[(1-(хінолін-8-ілсульфоніл)піперидин-4-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)бензамід  
Приклад 160A

##### 40 4-(1-(хінолін-8-ілсульфоніл)піперидин-4-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 157B сполукою прикладу 159E і бензолсульфонілхлорид хінолін-8-сульфонілхлоридом в прикладі 157C.

#### Приклад 160B

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-фенокси-N-({4-[(1-(хінолін-8-ілсульфоніл)піперидин-4-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 160A і сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 1E в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,74 (уш.с, 1H), 9,50 (уш.с, 1H), 9,08 (дд, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,82 (дд, 2H), 7,70 (м, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,40 (дд, 2H), 7,33 (м, 1H), 7,21 (м, 2H), 7,08 (м, 2H), 6,99 (дд, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,73 (м, 2H), 6,42 (с, 1H), 4,35 (м, 1H), 3,75 (м, 4H), 3,34 (м, 6H), 3,05 (м, 4H), 1,93 (м, 2H), 1,55 (м, 2H).

#### Приклад 161

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(4-[(1S)-3-(диметиламіно)-1-тієн-2-ілпропіл]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-феноксибензамід

#### Приклад 161A

(S)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-3-(тіофен-2-іл)пропіонова кислота

(S)-3-аміно-3-(тіофен-2-іл)пропіонову кислоту (0,894 г) і бензилоксикарбонілхлорид (0,980 г) перемішували в 2М NaOH (8 мл) і діоксані (26 мл) при 0°C протягом 24 годин. Реакційну суміш підкислювали концентрованою водною HCl, двічі екстрагували етилацетатом, а екстракти

сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували, концентрували і хроматографували на силікагелі з використанням 50 % суміші етилацетат/гексани

Приклад 161B

(S)-бензил 3-(диметиламіно)-3-оксо-1-(тіофен-2-іл)пропілкарбамат

5 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 161A і сполуку прикладу 1F диметиламіном в прикладі 1G.

Приклад 161C

(S)-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-диметил-3-(тіофен-2-іл)пропан-1,3-діамін

10 Розчин сполуки прикладу 161B (400 мг) і борану в тетрагідрофурані (1M, 2,5 мл) в тетрагідрофурані (6 мл) перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш гасили метанолом, розчиняли в буферному розчині з pH 7 і тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином солі і концентрували. Сирий продукт розчиняли в HBr в оцтовій кислоті (1,1 мл) і перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) і промивали 1M розчином NaOH. Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували.

15 Приклад 161D

(S)-4-(3-(диметиламіно)-1-(тіофен-2-іл)пропіламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін сполукою прикладу 161C в прикладі 1F.

Приклад 161E

20 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(4-[(1S)-3-(диметиламіно)-1-тієн-2-ілпропіл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-феноксibenзамід

25 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 161D і сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 1E в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ /D<sub>2</sub>O) δ 11,72 (уш.с, 1H), 9,51 (уш.с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,51 (м, 4H), 7,38 (д, 2H), 7,32 (м, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,16 (м, 3H), 7,06 (д, 1H), 6,92 (м, 1H), 6,75 (д, 3H), 6,44 (д, 1H), 5,31 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 3,54 (м, 8H), 3,20 (м, 2H), 3,07 (м, 2H), 2,80 (с, 6H), 2,35 (м, 2H).

Приклад 162

30 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тієн-2-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Приклад 162A

3-нітро-4-(тіофен-2-ілметиламіно)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін 2-тіофенметиламіном в прикладі 1F.

35 Приклад 162B

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тієн-2-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

40 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 162B і сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 1E в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ /D<sub>2</sub>O) δ 11,67 (уш.с, 1H), 9,55 (уш.с, 1H), 9,11 (т, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,51 (м, 4H), 7,38 (д, 2H), 7,33 (м, 1H), 7,15 (м, 4H), 7,02 (д, 1H), 6,94 (м, 1H), 6,74 (д, 3H), 6,44 (д, 1H), 4,87 (м, 2H), 4,37 (м, 1H), 3,34 (м, 8H), 3,03 (м, 2H).

Приклад 163

45 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-фенокси-N-({4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 163A

4-((Тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід сполукою прикладу 159C в прикладі 1F.

50 Приклад 163B

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-фенокси-N-({4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)бензамід

55 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 163A і сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 1E в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ ) δ 11,71 (уш.с, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,10 (м, 1H), 7,50 (м, 4H), 7,37 (м, 2H), 7,27 (м, 3H), 7,08 (м, 1H), 7,03 (дд, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,76 (д, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,35 (м, 1H), 3,84 (дд, 2H), 3,35 (м, 8H), 3,22 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 2,86 (м, 2H), 1,86 (м, 1H), 1,55 (м, 2H), 1,26 (м, 2H).

Приклад 164

60 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(3-нітро-4-[[2-(1H-1,2,3-триазол-1-

іл)етил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-феноксibenзамід

Приклад 164A

4-(2-Гідроксietиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін 2-аміноетанолом в прикладі 1F.

Приклад 164B

4-(2-трет-бутилдиметилсилілокси)етиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку прикладу 164A (131 мг), трет-бутилдиметилсиліхлорид (75 мг) і імідазол (68 мг) перемішували в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17 мл) протягом 24 годин. Реакційну суміш хроматографували на силікагелі з використанням 10 % суміші етилацетат/гексани.

Приклад 164C

N-(4-(2-(трет-бутилдиметилсилілокси)етиламіно)-3-нітрофенілсульфоніл)-4-(4'-(хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 164B в прикладі 1G.

Приклад 164D

2-(4-(N-(4-(4'-(хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-феноксibenзоіл)сульфамойл)-2-нітрофеніламіно)етил 4-метилбензолсульфонат

Сполуку прикладу 164C (150 мг) і концентровану водну HCl (0,020 мл) перемішували в тетрагідрофурані (1 мл) і метанолі (1 мл) протягом 1 години. Суміш фільтрували через коротку колонку з силікагелем. Продукт розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) і до нього додавали триетиламін (0,074 мл) і ангідрид п-толуолсульфокислоти (58 мг) і перемішували реакційну суміш протягом 24 годин. Реакційну суміш хроматографували на силікагелі з використанням 10 % суміші етилацетат/гексани.

Приклад 164E

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(3-нітро-4-{2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)етил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-феноксibenзамід

Сполуку прикладу 164D (30 мг), 1,2,3-триазол (7 мг) і карбонат цезію (55 мг) перемішували в N, N-диметилформаміді (0,2 мл) протягом 24 годин. Реакційну суміш гасили хлорид амонію і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували. Продукт очищали препаративною ВЕРХ з використанням колонки C18, 250×50 мм, 10 мкм, і елюювали з градієнтом 20-100 %  $\text{CH}_3\text{CN}$  vs. 0,1 % трифтороцтової кислоти в воді, отримуючи продукт в вигляді трифторацетатної солі.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,75 (уш.с, 1H), 9,62 (уш.с, 1H), 8,66 (дд, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,72 (м, 3H), 7,51 (м, 5H), 7,36 (м, 3H), 7,19 (дд, 2H), 7,06 (м, 1H), 6,93 (дд, 1H), 6,75 (д, 2H), 6,45 (с, 1H), 4,70 (т, 2H), 3,93 (дт, 2H), 3,61 (м, 4H), 3,22 (м, 2H), 3,01 (м, 2H), 2,84 (м, 2H).

Приклад 165

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(3-нітро-4-{2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)етил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували по реакції, аналогічній реакції для сполуки прикладу 164E.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,75 (уш.с, 1H), 9,70 (уш.с, 1H), 8,67 (дд, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,68 (д, 2H), 7,51 (м, 5H), 7,37 (м, 3H), 7,18 (дд, 2H), 6,97 (м, 1H), 6,92 (дд, 1H), 6,75 (д, 2H), 6,46 (с, 1H), 4,76 (т, 2H), 3,93 (дт, 2H), 3,67 (м, 4H), 3,22 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 2,84 (м, 2H).

Приклад 166

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(4-{3-(диметиламіно)пропіл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(2-нафтилокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 35B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 154A в прикладі 27H.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,83 (уш.с, 1H), 9,46 (уш.с, 1H), 8,53 (т, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,81 (д, 2H), 7,71 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,51 (м, 5H), 7,37 (м, 4H), 7,17 (д, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,82 (д, 2H), 6,57 (д, 1H), 4,27 (м, 1H), 3,62 (м, 6H), 3,39 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 2,80-3,25 (м, 6H), 2,79 (с, 6H), 1,91 (м, 2H).

Приклад 167

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(3-нітро-4-{2-(2-оксопіридин-1(2H)-ил)етил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1,2,3-триазол піридин-2-олом в прикладі 164E.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,70 (уш.с, 1H), 9,65 (уш.с, 1H), 8,75 (т, 1H), 8,44 (д, 1H), 7,72 (д, 2H), 7,64 (д, 1H), 7,51 (м, 5H), 7,37 (м, 3H), 7,20 (м, 3H), 6,95 (т, 1H), 6,77 (д,

3Н), 6,46 (с, 1Н), 6,41 (д, 1Н), 6,21 (т, 1Н), 4,31 (м, 1Н), 4,17 (т, 2Н), 3,74 (дт, 2Н), 3,60 (м, 6Н), 3,20 (м, 2Н), 3,03 (м, 2Н), 2,87 (м, 2Н).

Приклад 168

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(3-нітро-4-{2-(піридин-2-ілокси)етил]аміно)феніл]сульфоніл}-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1,2,3-триазол піридин-2-олом в прикладі 164Е. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,71 (уш.с, 1Н), 9,65 (уш.с, 1Н), 8,84 (т, 1Н), 8,44 (д, 1Н), 8,19 (д, 1Н), 7,74 (м, 3Н), 7,51 (м, 5Н), 7,37 (м, 3Н), 7,20 (м, 3Н), 7,00 (дд, 1Н), 6,92 (т, 1Н), 6,83 (д, 1Н), 6,76 (м, 2Н), 6,45 (д, 1Н), 4,56 (т, 2Н), 4,31 (м, 1Н), 3,81 (дт, 2Н), 3,71 (м, 6Н), 3,23 (м, 2Н), 3,04 (м, 2Н), 2,89 (м, 2Н).

Приклад 169

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(3-нітро-4-{2-(піридин-4-ілетил)аміно)феніл]сульфоніл}-2-феноксibenзамід

Приклад 169А

3-нітро-4-(2-(піридин-4-іл)етиламіно)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін 2-(піридин-4-іл)етанаміном в прикладі 1Е.

Приклад 169В

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-[(3-нітро-4-{2-(піридин-4-ілетил)аміно)феніл]сульфоніл}-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 169А і сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 1Е в прикладі 27Н. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,71 (уш.с, 1Н), 9,70 (уш.с, 1Н), 8,69 (д, 1Н), 8,61 (т, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,72 (д, 3Н), 7,51 (м, 5Н), 7,37 (д, 2Н), 7,32 (д, 1Н), 7,21 (м, 3Н), 6,95 (т, 1Н), 6,78 (д, 2Н), 6,75 (д, 1Н), 6,44 (д, 1Н), 4,23 (м, 1Н), 3,76 (дт, 2Н), 3,63 (м, 4Н), 3,13 (т, 2Н), 2,76-3,24 (м, 6Н).

Приклад 170

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[3-(диметиламіно)пропіл]аміно}-3-{трифторметил}сульфоніл]феніл]сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Приклад 170А

4-(3-(Диметиламіно)пропіламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін N, N-диметил-1,3-пропандіаміном і 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід сполукою прикладу 159С в прикладі 1F.

Приклад 170В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[3-(диметиламіно)пропіл]аміно}-3-{трифторметил}сульфоніл]феніл]сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 170А і сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 26С в прикладі 27Н. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,42 (уш.с, 1Н), 11,17 (с, 1Н), 9,37 (уш.с, 1Н), 8,22 (д, 1Н), 7,98 (д, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,35-7,45 (м, 4Н), 7,19 (д, 1Н), 7,08 (м, 3Н), 6,85 (дд, 1Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,40 (д, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,55 (м, 8Н), 3,04 (м, 4Н), 2,77 (с, 6Н), 2,72 (м, 2Н), 2,17 (м, 2Н), 2,00 (м, 2Н), 1,88 (м, 2Н), 1,44 (м, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

Приклад 171

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[3-(диметиламіно)пропіл]аміно}-3-(трифторметил)феніл]сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 26С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 92В в прикладі 27Н. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,19 (уш.с, 1Н), 9,33 (уш.с, 1Н), 7,94 (д, 1Н), 7,85 (д, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,35-7,45 (м, 4Н), 7,20 (д, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 6,88 (дд, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,58 (м, 1Н), 6,41 (с, 1Н), 6,18 (с, 1Н), 3,57 (м, 6Н), 3,33 (м, 2Н), 3,09 (м, 2Н), 3,04 (м, 2Н), 2,77 (с, 6Н), 2,74 (м, 2Н), 2,17 (м, 2Н), 2,00 (м, 2Н), 1,87 (м, 2Н), 1,44 (м, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

Приклад 172

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-ціано-4-{[3-(диметиламіно)пропіл]аміно}феніл]сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 26С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 90В в прикладі 27Н. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,19 (уш.с, 1Н), 9,38 (уш.с, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,81 (д, 1Н), 7,55 (д, 1Н),

7,35-7,45 (м, 4Н), 7,20 (с, 1Н), 7,16 (т, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 6,86 (дд, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,41 (с, 1Н), 6,18 (с, 1Н), 3,57 (м, 6Н), 3,31 (м, 2Н), 3,09 (м, 2Н), 3,04 (м, 2Н), 2,77 (с, 6Н), 2,74 (м, 2Н), 2,17 (м, 2Н), 2,00 (м, 2Н), 1,87 (м, 2Н), 1,44 (м, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

Приклад 173

- 5 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 173А

Трет-бутил 1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-ілкарбамат

- 10 Суміш трет-бутил піперидин-4-ілкарбамату (45 г) і дигідро-2Н-піран-4(3Н)-ону (24,74 г) в хлористому метилені (1000 мл) обробляли триацетоксиборгідридом натрію (61,9 г), перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, промивали 1М гідроксидом натрію і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Концентрат флеш-хроматографували на колонці з силікагелем з використанням 10-20 % суміші метанол/хлористий метилен.

- 15 Приклад 173В

1-(Тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-амін

Розчин сполуки прикладу 173А (52,57 г) в хлористому метилені (900 мл) обробляли 4М НСІ (462 мл), енергійно перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин і концентрували.

Приклад 173С

- 20 3-нітро-4-(1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-іламіно)бензолсульфонамід  
Суміш сполуки прикладу 173В (22,12 г), води (43 мл) і триетиламіну (43,6 мл) в 1,4-діоксані (300 мл) перемішували при кімнатній температурі до повного розчинення сполуки прикладу 173В. Потім розчин обробляли 4-хлор-3-нітробензолсульфонамідом, нагрівали при 90°C протягом 16 годин, охолоджували і концентрували. Додавали 10 % метанолу в хлористому метилені і енергійно перемішували розчин при кімнатній температурі до утворення дрібної суспензії і суміш фільтрували.

Приклад 173D

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл)бензамід

- 30 Суміш сполуки прикладу 26С (3,95 г), сполуки прикладу 173С (2,66 г), гідрохлориду 1-етил-3-[3-(диметиламіно)пропіл]карбодііміду (2,66 г) і 4-диметиламінопіридину (0,846 г) в хлористому метилені (70 мл) і ацетонітрилі (20 мл) перемішували при 35°C протягом 24 годин, охолоджували і хроматографували на силікагелі з використанням 0-10 % суміші метанолу в етилацетаті, потім 10 % метанолу в суміші 1:1 етилацетат/хлористий метилен. Об'єднані фракції концентрували, розчиняли в 5 % суміші метанол/етилацетат (1,5 л) і промивали насиченим розчином  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  і насиченим розчином солі і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, концентрували до 300 мл, охолоджували і фільтрували. Решту розчину частково концентрували і знову фільтрували, виділяючи ще продукт.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,17 (уш.с, 1Н), 10,70 (уш.с, 1Н), 8,60 (д, 1Н), 8,20 (уш.д, 1Н), 7,88 (дд, 1Н), 7,50 (д, 1Н), 7,39 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,16 (м, 2Н), 7,03 (д, 2Н), 6,85 (дд, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,14 (с, 1Н), 3,97 (м, 4Н), 3,44 (м, 4Н), 3,04 (м, 6Н), 2,75 (м, 2Н), 2,14 (м, 8Н), 1,95 (м, 6Н), 1,66 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 174

- 45 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({4-[(4-метилпіперазин-1-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 174А

4-(4-метилпіперазин-1-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

- 50 Суміш 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід (1 г), дигідрохлорид 4-метилпіперазин-1-аміну (1 г) і  $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2, \text{N}^2$ -тетраметилетан-1,2-діаміну (3 мл) в діоксані (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 12 годин, охолоджували до температури навколишнього середовища і фільтрували. Фільтрат вносили на колонку з силікагелем (Analogix, SF65-200 г) і очищали, елюючи 1-5 % сумішшю метанол/хлористий метилен.

Приклад 174В

- 55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({4-[(4-метилпіперазин-1-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

- 60 Суміш сполуки прикладу 26С (0,108 г), сполуки прикладу 174А (64 мг), гідрохлориду 1-етил-3-[3-(диметиламіно)пропіл]карбодііміду (0,08 г) і 4-диметиламінопіридину (0,08 г) в хлористому метилені (3 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі і концентрували. Концентрат вносили на колонку препаративної ВЕРХ і елювали 20-100 % сумішшю ацетонітрил/вода з 0,1 % трифтороцтової кислоти. Розчин соли трифтороцтової

кислоти нейтралізовували  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували хлористим метиленом. Даний розчин промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і фільтрували і концентрували.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,14 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,36 (м, 4H), 7,12 (с, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,83 (м, 1H), 6,62 (м, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,13 (м, 1H), 5,76 (с, 2H), 2,85 (м, 12H), 2,35 (м, 4H), 2,14 (м, 6H), 1,94 (м, 2H), 1,38 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Приклад 175

4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)етил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

#### Приклад 175A

1-(4'-хлордифеніл-2-іл)етанон

Суміш 1-(2-бромфеніл)етанону (3,1 г, 15,57 ммоль), 4-хлорфенілборонової кислоти (2,92 г),  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II)) (1,202 г) і  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3,30 г) в суміші диметоксіетан-етанол-вода (7:2:3, 50 мл) нагрівали при  $100^\circ\text{C}$  протягом 3 годин і концентрували. Концентрат суспендували в хлористому метилени (30 мл) і видаляли нерозчинну речовину фільтруванням. Фільтрат вносили на колонку з силікагелем, елюювали 0 %-50 % сумішю хлористого метилену в гексані, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

#### Приклад 175B

Трет-бутил 4-(1-(4'-хлордифеніл-2-іл)етил)піперазин-1-карбоксилат

Сполуку прикладу 175A (1,9 г) розчиняли в хлористому метилени (3 мл) і додавали хлорид титану(IV) (9,06 мл, 9,06 ммоль). Розчин охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і додавали трет-бутил піперазин-1-карбоксилат (3,07 г). Отриману суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин і додавали  $\text{NaCNBH}_3$  (0,828 г) в метанолі (5 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і нейтралізовували водним  $\text{NaOH}$ , а потім концентрували. До концентрату додавали етилацетат і відфільтровували нерозчинну речовину. Органічний шар промивали водою і концентрували. Концентрат розчиняли в суміші метанол-трифтороцтова кислота-диметилсульфоксид, вносили на колонку C18 з оберненою фазою і елюювали 0-80 % ацетонітрилу в 0,1 % суміші трифтороцтової кислоти і води протягом 70 хвилин.

#### Приклад 175C

1-(1-(4'-хлордифеніл-2-іл)етил)піперазин

До розчину сполуки прикладу 175B (650 мг) в хлористому метилени (6 мл) додавали трифтороцтову кислоту (6 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 50 хвилин і концентрували. Концентрат розчиняли в хлористому метилени, промивали водним  $\text{NaHCO}_3$  і сушили органічний шар над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували.

#### Приклад 175D

Етил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-(1-(4'-хлордифеніл-2-іл)етил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку прикладу 175C (193 мг) і етил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-фторбензоат (211 мг) в диметилсульфоксиді (15 мл) обробляли гідрофосфатом калію (168 мг) при  $135^\circ\text{C}$  протягом ночі і охолоджували. Реакційну суміш розбавляли хлористим метиленом і промивали водою. Органічний шар концентрували. Концентрат розчиняли в хлористому метилени, вносили на колонку з силікагелем, елюювали 0 %-10 % 10M аміаку в метанолі в хлористому метилени.

#### Приклад 175E

2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-(1-(4'-хлордифеніл-2-іл)етил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку прикладу 175D (200 мг) в тетрагідрофурані (10 мл) і метанолі (10 мл) обробляли 10 %  $\text{NaOH}$  (3 мл) при  $50^\circ\text{C}$  протягом ночі і нейтралізовували  $\text{HCl}$ . Суміш концентрували і розчиняли концентрат в воді і екстрагували хлористим метиленом. Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували.

#### Приклад 175F

4-(4-(1-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)етил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл}сульфоніл)бензамід

До суміші сполуки прикладу 175E (66 мг), 3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)бензолсульфонамід (75 мг) і 4-диметиламінопіридину (58,4 мг) в хлористому метилени (5 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-[3-(диметиламіно)пропіл]карбодііміду (45,8 мг). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі і концентрували. Концентрат очищали ОФ-ВЕРХ (10-70 % ацетонітрилу в 0,1 % водній трифтороцтовій кислоті/70 хвилин). Необхідні фракції концентрували для видалення ацетонітрилу і розбавляли концентрат хлористим метиленом і нейтралізовували водним  $\text{NaHCO}_3$ . Шар хлористого метилену сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  м. год. 11,31 (1H, с), 11,25 (1H, с), 8,62 (1H, т), 8,50 (1H, д), 7,68 (1H, дд), 7,53 (2H, д), 7,46 (2H, д), 7,37 (1H, т), 7,24-7,31 (4H, м),

7,17 (1H, д), 7,12 (1H, дд), 7,07 (1H, д), 6,96 (1H, т), 6,69 (1H, дд), 6,42 (1H, д), 6,26 (2H, с), 3,85 (2H, дд), 3,21-3,33 (5H, м), 3,01 (4H, с), 2,29-2,39 (2H, м), 2,15-2,22 (2H, м), 1,83-1,94 (1H, м), 1,57-1,68 (2H, м), 1,22-1,31 (2H, м), 1,17 (3H, д).

Приклад 176

5 N-[(4-[(4-Амінотетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

Приклад 176A

4-((4-амінотетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

10 Суміш 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід, біс-солі 4-(амінометил)тетрагідро-2H-піран-4-аміну з хлористоводневою кислотою і триетиламіну в діоксані (10 мл) нагрівали при 110°C протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) і відфільтровували тверду речовину, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 176B

15 N-((4-(((4-амінотетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

20 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 55B і сполуку прикладу 1G сполукою прикладу 176A (4-амінотетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід) в прикладі 1H. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,15 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,45 (д, J=2,14 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=9,0, 1,98 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,85 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,24 Гц, 2H), 7,22 (т, J=2,59 Гц, 1H), 7,11-7,12 (м, 2H), 7,04 (д, J=8,54 Гц, 2H), 6,93 (т, J=7,78 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=9,0, 1,98 Гц, 1H), 6,34 (д, J=7,63 Гц, 1H), 6,20-6,23 (м, 2H), 3,55-3,70 (м, 6H), 2,96 (м, 3H), 2,71 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,70-1,74 (м, 2H), 1,55-1,59 (м, 2H), 1,37-1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 177

25 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

30 Суміш сполуки прикладу 26C (2,85 г, 10 ммоль), сполуки прикладу 1F (1,577 г, 5 ммоль), гідрохлориду 1-етил-3-[3-(диметиламіно)пропіл]карбодііміду (1,917 г, 10 ммоль), 4-(диметиламіно)піридину (1,222 г, 10 ммоль) і триетиламіну (2,8 мл, 20 ммоль) обробляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) і N, N-диметилформамідом (2 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Розчинник видаляли і розподіляли залишок між водою і етилацетатом. Органічні шари двічі промивали 1 % HCl, потім насиченим NaHCO<sub>3</sub>, насиченим розчином солі, сушили, фільтрували і концентрували. Залишок очищали ВЕРХ з оберненою фазою на колонці C18 з використанням градієнта 40-60 % ацетонітрил/0,1 % ТФО в воді, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді трифторацетатної солі. Сіль ТФО розчиняли в хлористому метилені (6 мл) і промивали 50 % водним NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,18 (с, 2H), 8,59-8,64 (м, 2H), 7,80 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,39-7,42 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,8 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,24-3,32 (м, 4H), 3,03 (с, 3H), 2,73 (с, 2H), 2,12-2,17 (м, 5H), 1,68-1,94 (м, 3H), 1,61 (д, 2H), 1,37 (т, 2H), 1,24-1,27 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 178

45 Транс-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((4-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 178A

Транс-4-(4-морфоліноциклогексиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(тетрагідропіран-4-іл)метиламін на 4-аміно-N-морфолінілпіперидин в прикладі 1F.

Приклад 178B

50 Транс-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((4-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід

55 Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 177, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 178A. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 12,29 (с, 1H), 9,29 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,37 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,32 (дд, J=9,3, 2,3 Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,52-7,57 (м, 2H), 7,39-7,47 (м, 3H), 7,10 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,05-7,08 (м, 2H), 6,90 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,74 (дд, J=9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,59-6,63 (м, 1H), 6,55 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,72-3,78 (м, 4H), 3,33-3,43 (м, 1H), 2,99-3,09 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,46-2,54 (м, 4H), 2,16-2,29 (м, 3H), 2,09-2,14 (м, 4H), 2,05 (д, J=1,9 Гц, 2H), 1,97 (д, J=1,8 Гц, 2H), 1,87 (д, J=1,6 Гц, 2H), 1,19-1,42 (м, 6H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 179

60 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-

ілокси)-N-((4-[(2-метоксіетил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 179A

4-(2-метоксіетиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(тетрагідропіран-4-іл)метиламін 2-метоксіетиламіном в прикладі 1F.

Приклад 179B

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((4-[(2-метоксіетил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 177, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 179A. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,20 (уш.с, 1H), 11,15 (с, 1H), 8,59 (м, 2H), 7,81 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,36 (м, 4H), 7,08 (м, 4H), 6,85 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,14 (м, 1H), 3,58 (м, 4H), 3,30 (с, 3H), 3,03 (м, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,15 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 180

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-[(3S)-тетрагідро-2H-піран-3-ілметил]аміно)феніл)сульфоніл]бензамід

Приклад 180A

(R)-3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-3-іл)метиламіно)бензолсульфонамід і (S)-3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-3-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(тетрагідропіран-4-іл)метиламін(тетрагідро-2H-піран-3-іл)метиламіном в прикладі 1F.

Приклад 180B

(S)-3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-3-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

Рацемічну суміш сполуки прикладу 180A розділяли за допомогою хіральної SFC на колонці AD (21 мм з.д. × 250 мм довжини) з використанням градієнта 10-30 % 0,1 % діетиламіну в метанолі в CO<sub>2</sub> протягом 15 хв. (температура печі: 40°C, швидкість потоку: 40 мл/хв.), отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 180C

(R)-3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-3-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

Рацемічну суміш сполуки прикладу 180A розділяли за допомогою хіральної SFC на колонці AD (21 мм з.д. × 250 мм довжини) з використанням градієнта 10-30 % 0,1 % діетиламіну в метанолі в CO<sub>2</sub> протягом 15 хв. (температура печі: 40°C, швидкість потоку: 40 мл/хв.), отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 180D

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-[(3S)-тетрагідро-2H-піран-3-ілметил]аміно)феніл)сульфоніл]бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 177, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 180A. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 2H), 8,53-8,65 (м, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,38-7,44 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,02-7,09 (м, 3H), 6,82-6,92 (м, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,68-3,82 (м, 2H), 3,22-3,32 (м, 2H), 3,13-3,22 (м, 1H), 3,03 (с, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,09-2,23 (м, 6H), 1,78-1,98 (м, 4H), 1,56-1,66 (м, 1H), 1,43-1,51 (м, 1H), 1,37 (т, 2H), 1,22-1,33 (м, 1H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 181

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-[(3R)-тетрагідро-2H-піран-3-ілметил]аміно)феніл)сульфоніл]бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 177, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 180C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 2H), 8,53-8,65 (м, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,38-7,44 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,02-7,09 (м, 3H), 6,82-6,92 (м, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,68-3,82 (м, 2H), 3,22-3,32 (м, 2H), 3,13-3,22 (м, 1H), 3,03 (с, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,09-2,23 (м, 6H), 1,78-1,98 (м, 4H), 1,56-1,66 (м, 1H), 1,43-1,51 (м, 1H), 1,37 (т, 2H), 1,22-1,33 (м, 1H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 182

4-(4-[[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл]бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 177, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 150C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,20 (уш.с, 1H), 11,17 (с, 1H), 8,63 (т, 1H), 8,59 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,36 (м, 3H), 7,13 (м, 2H), 6,86 (дд, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,85 (м, 3H), 3,50 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 3,24 (м, 4H), 3,02 (м, 4H), 2,82 (м, 2H), 2,16 (м, 2H), 1,61 (м, 3H), 1,25 (м, 4H), 1,17 (с, 6H).

Приклад 183



4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]піперазин-1-іл}-N-[(4-{[4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Приклад 183A

4-((4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

5 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін 4-(амінометил)-1-метилпіперидин-4-олом в прикладі 1F.

Приклад 183B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метилпіперазин-1-іл}-N-[(4-{[4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

10 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 183A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,04 (с, 1H), 8,46-8,48 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,32-7,34 (м, 5H), 6,97-7,05 (м, 5H), 6,74-6,76 (м, 1H), 6,55-6,57 (м, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 5,10 (с, 1H), 3,14-3,17 (м, 2H), 2,95 (уш., 5H), 2,71 (уш., 2H), 2,14-2,17 (м, 6H), 1,95 (уш.с, 2H), 1,70 (уш., 4H), 1,36-1,39 (м, 2H), 1,24-1,26 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 184

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метилпіперазин-1-іл}-3-фтор-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 184A

20 Етил 2-(1H-індол-5-ілокси)-3,4- дифторбензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи етил 2,3,4-трифторбензоат на етил 2,4-дифторбензоат і 5-гідроксііндазол на 5-гідроксііндол в прикладі 20A.

Приклад 184B

Етил 2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-3-фторбензоат

25 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 20A сполукою прикладу 184A в прикладі 20D.

Приклад 184C

2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-3-фторбензойна кислота

30 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 184B в прикладі 1E.

Приклад 184D

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метилпіперазин-1-іл}-3-фтор-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід

35 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 184C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 21A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 10,98 (уш.с, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,98 (дд, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,35 (м, 3H), 7,28 (т, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,78 (м, 2H), 6,67 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 3,74 (дд, 2H), 3,39 (м, 4H), 3,06 (м, 3H), 2,97 (м, 4H), 2,79 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,29 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 2,05 (м, 2H), 1,81 (м, 2H), 1,41 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 185

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метилпіперазин-1-іл}-3-фтор-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

45 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 184C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 173C в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 10,98 (уш.с, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,35 (м, 3H), 7,26 (т, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,77 (дд, 2H), 6,67 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 3,90 (дд, 2H), 3,57 (м, 5H), 3,30 (дд, 2H), 3,06 (м, 3H), 2,94 (м, 4H), 2,78 (м, 2H), 2,27 (м, 4H), 2,18 (м, 2H), 1,98 (м, 4H), 1,80 (м, 2H), 1,55 (м, 2H), 1,41 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 186

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метилпіперазин-1-іл}-N-[(4-{[4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

55 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 183A і сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 55B в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,12 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,73-7,75 (м, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,01-7,05 (м, 3H), 6,92 (т, 1H), 6,61-6,62 (м, 1H), 6,31 (д,

1H), 6,23 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,05 (с, 3H), 2,95 (уш.с, 6H), 2,71 (уш.с, 2H), 2,62 (уш., 3H), 2,16 (уш.с, 6H), 1,95 (уш.с, 2H), 1,72 (уш., 4H), 1,37-1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 187

5 N-[(4-[(3S, 4R)-1-бензил-3-гідроксипіперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Приклад 187A

2-(1H-індол-5-ілокси)-N-(4-хлор-3-нітрофенілсульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил]піперазин-1-іл)бензамід

10 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F 4-хлор-3-нітробензолсульфонамідом і сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 26C в прикладі 1G.

Приклад 187B

N-[(4-[(3S, 4R)-1-бензил-3-гідроксипіперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

15 Суміш сполуки прикладу 187A (0,158 г), солі (3S, 4R)-4-аміно-1-бензилпіперидин-3-олу хлористоводневої кислоти (0,049 г) і триетиламіну (0,1 мл) в діоксані (2 мл) нагрівали при 100 °C протягом ночі. Розчинник видаляли, а залишок повторно розчиняли в суміші 1:1 метанол:диметилсульфоксид (3 мл). Потім його очищали препаративною ВЕРХ із оберненою фазою. Залишок очищали ВЕРХ із оберненою фазою на колонці C18 з використанням градієнта 20-80 % ацетонітрилу/0,1 % ТФО у воді. Необхідні фракції збирали і частково видаляли органічний розчинник при зниженому тиску. Отриману суміш обробляли насиченою водною сумішшю NaHCO<sub>3</sub>. Після цього її три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували, отримуючи необхідний продукт. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,14 (с, 1H), 8,69 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,29-7,41 (м, 9H), 7,10-7,13 (м, 1H), 7,13 (д, 2H), 25 6,84 (дд, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 5,21-5,22 (уш.с, 1H), 3,82 (м, 2H), 3,62 (уш.с, 2H), 3,01 (уш.с, 4H), 2,71-2,82 (м, 4H), 2,12-2,15 (м, 7H), 1,94 (уш.с, 2H), 1,81 (уш.с, 2H), 1,36-1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 188

30 N-[(4-[(4-Амінотетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сіль (3S, 4R)-4-аміно-1-бензилпіперидин-3-олу хлористоводневої кислоти на 4-(амінометил)тетрагідро-2H-піран-4-амін в прикладі 187B.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,08 (с, 1H), 8,60 (уш.с, 1H), 8,51 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,32-7,36 (м, 4H), 7,12 (д, 1H), 7,03-7,05 (м, 3H), 6,77 (дд, 1H), 6,58 (дд, 1H), 35 6,35 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,61-3,70 (м, 4H), 3,53 (уш.с, 2H), 2,97 (уш., 4H), 2,71 (уш., 2H), 2,16 (уш.с, 6H), 1,94 (уш.с, 2H), 1,67-1,72 (м, 2H), 1,52-1,57 (м, 2H), 1,36-1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 189

4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-[(1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід

40 Приклад 189A

4-[1-(2-метоксиетил)піперидин-4-іламіно]-3-нітробензолсульфонамід

1-(2-метоксиетил)піперидин-4-іламін (2,01 г) і триетиламін (3,24 мл, 2,35 г) додавали до 1,4-діоксану (60 мл). Додавали 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід (2,50 г) і нагрівали суміш до 90 °C протягом 16 годин. Суміш охолоджували і очищали речовину колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 10 % метанолу в хлористому метилені.

Приклад 189B

4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-[(1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід

50 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 26C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 189A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,12 (уш.с, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,39-7,31 (м, 4H), 7,08-7,05 (м, 4H), 6,80 (дд, 1H), 6,61 (дд, 1H), 6,36 (т, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,50 (т, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,99 (м, 6H), 2,71 (уш.с, 4H), 2,16 (м, 6H), 2,02-1,90 (м, 6H), 1,65 (м, 2H), 1,37 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

55 Приклад 190

4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-[(4-[(4-метилпіперазин-1-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід

60 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 174A і сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 55B в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,21 (уш.с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,52 (м, 2H),

7,34 (м, 2H), 7,26 (м, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,04 (м, 2H), 6,95 (т, 1H), 6,67 (м, 1H), 6,38 (д, 1H), 6,25 (м, 2H), 3,01 (м, 4H), 2,87 (м, 5H), 2,72 (м, 2H), 2,33 (м, 4H), 2,15 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 191

5 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[1-(2-гідроксіетил)піперидин-4-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

Приклад 191A

Трет-бутил 4-(4-(N-(2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)сульфамоїл)-2-нітрофеніламіно)піперидин-1-карбоксилат

10 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 55B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 157A в прикладі 1G, за винятком того, що для хроматографії використовували 5-7 % метанолу в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Приклад 191B

15 2-(1H-індол-4-ілокси)-N-(4-(1-(2-(трет-бутилдиметилсилілокси)етил)піперидин-4-іламіно)-3-нітрофенілсульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензамід

Сполуку прикладу 191A (400 мг) розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 мл) і додавали 4N HCl в діоксані (2,5 мл), потім перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували, а потім розподіляли між CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і насиченим водним NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар промивали насиченим розчином солі і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування і концентрування отриманий сирий амін суспендували в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 мл) і додавали (трет-бутилдиметилсилілокси)ацетальдегід (73 мг). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали триацетоксиборгідрид натрію (400 мг) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і промивали насиченим водним NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар промивали насиченим розчином солі і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Продукт очищали колонковою хроматографією з використанням 1,0-2,5 % метанолу в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Приклад 191C

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[1-(2-гідроксіетил)піперидин-4-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

30 Сполуку прикладу 191B (46 мг) розчиняли в тетрагідрофурані (0,8 мл), потім додавали 1,0 M фторид тетрабутиламонію в суміші 95/5 тетрагідрофуран/H<sub>2</sub>O (0,075 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і очищали колонковою хроматографією з використанням 2-6 % метанолу в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,15 (уш.с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,13 (уш.д, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,03 (м, 3H), 6,93 (дд, 1H), 6,64 (д, 1H), 6,33 (д, 1H), 6,23 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 3,75 (уш.с, 1H), 3,61 (уш.с, 2H), 3,40 (уш.с, 2H), 3,10 (уш.с, 2H), 2,98 (уш.с, 4H), 2,78 (уш.с, 2H), 2,71 (с, 2H), 2,16 (уш.м, 6H), 2,00 (уш.д, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,72 (уш.с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 194

40 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-[(4-{[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл] бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 55B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 189A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,19 (уш.с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,25 (т, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,07-7,02 (м, 3H), 6,94 (т, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,36 (д, 1H), 6,24 (м, 2H), 3,73 (м, 1H), 3,52 (т, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,00 (м, 6H), 2,79 (м, 2H), 2,72 (уш.с, 2H), 2,16 (м, 6H), 2,04-1,93 (м, 6H), 1,68 (м, 2H), 1,37 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 195

50 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[1-(3-гідроксипропіл)піперидин-4-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

Приклад 195A

Суміш сполуки прикладу 157B (300 мг), (3-бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилану (304 мг) і карбонату цезію (967 мг) суспендували в безводному N, N-диметилформаміді (5 мл). Реакційну суміш нагрівали при 70 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли етилацетатом. Органічну фазу промивали водою, насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Сиру речовину очищали флеш-хроматографією на колонці з використанням 3-10 % суміші метанол/хлористий метилен, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 195A

2-(1H-індол-4-ілокси)-N-(4-(1-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)пропіл)піперидин-4-іламіно)-3-нітрофенілсульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензамід

5 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 55B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 195A в прикладі 1G.

Приклад 195C

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-(3-гідроксипропіл)піперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

10 Суміш сполуки прикладу 195B (180 мг) в безводному тетрагідрофурані (1 мл) і фториду тетрабутиламонію (0,5 мл 1M в тетрагідрофурані) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали ВЕРХ із оберненою фазою на колонці C18 з використанням градієнта 40-70 % ацетонітрилу/0,1 % трифтороцтової кислоти у воді, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді трифторацетатної солі.

15 Трифторацетатну сіль розчиняли в хлористому метилени (6 мл) і промивали 50 % водним NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

20 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,23 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 7,02 (м, 3H), 6,93 (м, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,34 (д, 1H), 6,22 (м, 2H), 3,74 (м, 2H), 3,47 (м, 4H), 3,14 (м, 2H), 2,97 (м, 4H), 2,74 (м, 4H), 2,60 (м, 1H), 2,17 (м, 4H), 1,97 (м, 4H), 1,69 (м, 4H), 1,40 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 196

4-[4-((4'-хлор-3-[3-(диметиламіно)пропіл]-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл]-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 196A

25 4'-хлор-3-гідроксидифеніл-2-карбальдегід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 175A, замінюючи 1-(2-бромфеніл)етанон на 2-бром-6-гідроксибензальдегід.

Приклад 196B

Трет-бутил 4-((4'-хлор-3-гідроксидифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат

30 Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 1A, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід на сполуку прикладу 196A.

Приклад 196C

Трет-бутил 4-((4'-хлор-3-(трифторметилсульфонілокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат

35 До суміші прикладу 196B (390 мг) в піридин (5 мл) при 0 °C додавали по краплях ангідрид трифторметансульфоїкислоти (0,326 мл). Реакційну суміш перемішували на бані з льодом протягом 1 години і розбавляли етилацетатом. Отриману суміш екстенсивно промивали насиченим розчином солі, а органічний шар сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

40 Приклад 196D

Трет-бутил 4-((4'-хлор-3-(3-(диметиламіно)проп-1-ініл)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат

45 До суміші сполуки прикладу 196C (380 мг), N, N-диметилпроп-2-ін-1-аміну (0,227 мл), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) і триетиламіну (0,492) в N, N-диметилформаміді (1,5 мл) додавали йодид міді(I) (27,1 мг) і BuNI (394 мг). Реакційну суміш нагрівали до 100 °C протягом 4 годин, охолоджували і розбавляли етилацетатом. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією, елюючи сумішшю метанолу, хлористого метилену і триетиламіну, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 196E

50 Трет-бутил 4-((4'-хлор-3-(3-(диметиламіно)пропіл)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат

Сполуку прикладу 196D (200 мг) в метанолі (8 мл) обробляли оксидом платини (IV) (29,1 мг) в атмосфері H<sub>2</sub> протягом ночі. Нерозчинну речовину відфільтровували, а фільтрат концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

55 Приклад 196F

3-(4'-хлор-2-(піперазин-1-ілметил)дифеніл-3-іл)-N, N-диметилпропан-1-амін

Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 175C, замінюючи сполуку прикладу 175B сполукою прикладу 196E.

Приклад 196G

Етил 2-(1Н-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(3-(диметиламіно)пропіл)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 175D, замінюючи сполуку прикладу 175C сполукою прикладу 196F.

5 Приклад 196H

2-(1Н-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(3-(диметиламіно)пропіл)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 175E, замінюючи сполуку прикладу 175D сполукою прикладу 196G.

10 Приклад 196I

4-[4-((4'-хлор-3-[3-(диметиламіно)пропіл]-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл]-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 175F, замінюючи сполуку прикладу 175E сполукою прикладу 196H. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,11 (с, 1H), 8,38-8,44 (м, 2H), 7,68 (дд, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,19-7,29 (м, 5H), 7,07 (д, 1H), 6,99 (дд, 1H), 6,87-6,93 (м, 2H), 6,59 (дд, 1H), 6,26 (д, 1H), 6,23 (с, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,84 (дд, 2H), 3,22-3,29 (м, 4H), 2,87 (с, 6H), 2,69-2,75 (м, 2H), 2,59 (с, 5H), 2,14 (с, 4H), 1,83-1,92 (м, 3H), 1,56-1,65 (м, 2H), 1,19-1,31 (м, 4H), 0,81-0,90 (м, 1H).

Приклад 197

20 4-[4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл]-N-([4-([1-(3-гідроксипропіл)піперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Приклад 197A

2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-(4-(1-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)пропіл)піперидин-4-іламіно)-3-нітрофенілсульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензамід

25 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 26C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 195A в прикладі 1G.

Приклад 197B

30 4-[4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл]-N-([4-([1-(3-гідроксипропіл)піперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 195B сполукою прикладу 197A в прикладі 195C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,07 (уш.с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,34 (м, 4H), 7,02 (м, 4H), 6,78 (дд, 1H), 6,59 (дд, 1H), 6,34 (м, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,46 (м, 4H), 3,16 (м, 2H), 2,98 (м, 4H), 2,68 (м, 4H), 2,60 (м, 1H), 2,16 (м, 6H), 1,97 (м, 4H), 1,68 (м, 4H), 1,38 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 198

4-[4-((4'-хлор-4-морфолін-4-іл-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл]-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 198A

40 Трет-бутил 4-((4'-хлор-4-гідроксидифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід на сполуку прикладу 125A в прикладі 1A.

Приклад 198B

45 Трет-бутил 4-((4'-хлор-4-(трифторметилсульфонілокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат

Суміш сполуки прикладу 198A (3,0 г), ангїриду трифторметансульфокислоти (3,14 г) в безводному піридині (50 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом. Органічну фазу промивали водою, насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Приклад 198C

Трет-бутил 4-((4'-хлор-4-морфоліндифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат

55 Суспензію сполуки прикладу 198B (500 мг), морфоліну (80 мг), ацетату паладію(II), дифеніл-2-іл-ди-трет-бутилфосфіна (50 мг) і карбонату цезію (427 мг) в безводному тетрагідрофурані (6 мл) нагрівали при 50 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли етилацетатом. Органічну фазу промивали водою, насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Сиру речовину очищали флеш-хроматографією на колонці з використанням 30-50 % суміші етилацетат/гексан, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

60 Приклад 198D

4-((4'-хлор-2-(піперазин-1-ілметил)дифеніл-4-іл)морфолін  
Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1A сполукою прикладу 198C в прикладі 1B.

Приклад 198E

Метил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-4-морфоліндифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 20A сполукою прикладу 24F і сполуку прикладу 20C сполукою прикладу 198D в прикладі 20D.

Приклад 198F

2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-4-морфоліндифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 198E в прикладі 1E.

Приклад 198G

4-{4-[(4'-хлор-4-морфолін-4-іл-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 198F в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,26 (уш.с, 1H), 8,63 (т, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,29 (м, 1H), 7,02 (м, 6H), 6,73 (дд, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,30 (м, 2H), 3,85 (дд, 2H), 3,74 (м, 4H), 3,24 (м, 6H), 3,10 (м, 8H), 2,29 (м, 4H), 1,89 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,28 (м, 2H).

Приклад 199

4-[4-((4'-хлор-3-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл]-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2H-піран-4-ілпіперидин-4-іл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 199A

Трет-бутил 4-((4'-хлор-3-гідроксидифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 1A, замінюючи сполуку прикладу 27C сполукою прикладу 196A.

Приклад 199B

Трет-бутил 4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламіно)етокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат

До суміші сполуки прикладу 199A (1,5 г) в N, N-диметилформаміді (20 мл) додавали 60 % гідрид натрію (0,596 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і додавали гідрохлоридну сіль диметиламіноетилхлориду (1,073 г). Після перемішування отриманої суміші протягом ночі додавали ще 60 % гідриду натрію (0,596 г) і гідрохлоридної солі диметиламіноетилхлориду (1,073 г). Реакційну суміш додатково перемішували протягом ночі, розбавляли етилацетатом і промивали водою, насиченим NaHCO<sub>3</sub> і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 199C

2-((4'-хлор-2-(піперазин-1-ілметил)дифеніл-3-ілокси)-N, N-диметилетанамін

До суміші сполуки прикладу 199B (2 г) в хлористому метилені (10 мл) додавали трифтороцтову кислоту (10 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і концентрували. Залишок вносили на колонку C18 і елюювали сумішшю 0-50 % 0,1 % трифтороцтова кислота/вода в ацетонітрилі. Вказану в заголовку сполуку отримували у вигляді солі трифтороцтової кислоти.

Приклад 199D

Етил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламіно)етокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 175D, замінюючи сполуку прикладу 175C сполукою прикладу 199C.

Приклад 199E

2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламіно)етокси)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 175E, замінюючи сполуку прикладу 175D сполукою прикладу 199D.

Приклад 199F

4-[4-((4'-хлор-3-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл]-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2H-піран-4-ілпіперидин-4-

іл)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 175F, замінюючи сполуку прикладу 175E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 199E і сполукою прикладу 173C, відповідно.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,13 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,52 (д, 2H), 7,43 (д, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,22 (т, 1H), 7,06 (дд, 2H), 6,89-6,97 (м, 2H), 6,84 (д, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,30 (д, 1H), 6,24 (дд, 2H), 4,14 (т, 2H), 3,90 (дд, 2H), 3,53-3,73 (м, 2H), 3,22-3,32 (м, 4H), 2,93 (с, 6H), 2,34-2,46 (м, 7H), 2,29 (с, 5H), 1,97 (д, 2H), 1,73 (д, 2H), 1,41-1,62 (м, 4H).

Приклад 201

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-(діетиламіно)циклогексил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Приклад 201A

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на  $\text{N}^1, \text{N}^1$ -діетилциклогексан-1,4-діамін в прикладі 189A.

Приклад 201B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-(діетиламіно)циклогексил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 26C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 201A в прикладі 1G.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, піридин- $d_5$ )  $\delta$  м. год. 12,28 (с, 1H), 9,29 (д, 1H), 8,29-8,38 (м, 2H), 8,19 (д, 1H), 7,52-7,57 (м, 2H), 7,40-7,47 (м, 3H), 7,10 (дд, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,92 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,55 (д, 1H), 3,31-3,42 (м, 1H), 3,00-3,08 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,54-2,61 (м, 1H), 2,51 (кв, 4H), 2,21-2,28 (м, 2H), 2,08-2,15 (м, 4H), 2,04 (д, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,81 (д, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,29-1,36 (м, 2H), 1,17-1,28 (м, 2H), 1,05 (т, 6H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 202

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-(диметиламіно)циклогексил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

Приклад 202A

4-(4-(Діметиламіно)циклогексиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на  $\text{N}^1, \text{N}^1$ -диметилциклогексан-1,4-діамін в прикладі 189A.

Приклад 202B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-(диметиламіно)циклогексил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 55B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 202A в прикладі 1G.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, піридин- $d_5$ )  $\delta$  м. год. 12,45 (с, 1H), 9,21 (д, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,27 (дд, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,48 (т, 1H), 7,45 (д, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,11 (т, 1H), 7,08 (д, 2H), 6,87 (д, 1H), 6,72-6,81 (м, 3H), 6,67 (д, 1H), 3,31-3,41 (м, 1H), 3,00-3,06 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,31 (с, 6H), 2,25 (т, 2H), 2,20-2,25 (м, 1H), 2,10-2,16 (м, 4H), 2,00-2,07 (д, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,88 (д, 2H), 1,39 (т, 3H), 1,34 (д, 2H), 1,15-1,28 (м, 4H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 203

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-(діетиламіно)циклогексил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 55B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 201A в прикладі 1G.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, піридин- $d_5$ )  $\delta$  12,44 (с, 1H), 9,21 (д, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,28 (дд, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,47-7,50 (м, 1H), 7,45 (д, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,11 (т, 1H), 7,08 (д, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,73-6,81 (м, 3H), 6,67 (д, 1H), 3,32-3,40 (м, 1H), 2,99-3,06 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,52-2,60 (м, 1H), 2,49 (кв, 4H), 2,25 (т, 2H), 2,09-2,16 (м, 4H), 2,04 (д, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,79 (д, 2H), 1,29-1,42 (м, 4H), 1,16-1,28 (м, 2H), 1,04 (т, 6H), 0,92-0,95 (м, 6H).

Приклад 204

Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-[(4-{[4-(морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Приклад 204A

Транс-4-(4-Морфоліноциклогексиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін транс-4-морфолінциклогексанаміном в прикладі 189A.

Приклад 204B

Транс-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({4-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 55В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 204А в прикладі 1G. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 12,45 (с, 1Н), 9,21 (д, 1Н), 8,36 (д, 1Н), 8,26 (дд, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 7,47-7,51 (м, 1Н), 7,45 (д, 1Н), 7,40 (д, 1Н), 7,12 (т, 1Н), 6,87 (д, 1Н), 6,73-6,81 (м, 3Н), 6,68 (д, 1Н), 3,71-3,78 (м, 2Н), 3,33-3,42 (м, 1Н), 3,00-3,06 (м, 4Н), 2,76 (с, 2Н), 2,44-2,52 (м, 4Н), 2,25 (т, 2Н), 2,16-2,23 (м, 2Н), 2,09-2,16 (м, 4Н), 2,06 (д, 2Н), 1,97 (с, 2Н), 1,86 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 1,17-1,35 (м, 6Н), 0,94 (с, 6Н).

Приклад 205

4-[4-{{4'-хлор-3-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 177, замінюючи сполуку прикладу 26С і сполуку прикладу 1F на сполуку прикладу 199Е і сполуку прикладу 21А, відповідно. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, дихлорметан-d<sub>2</sub>) δ 8,70 (д, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 8,40 (д, 1Н), 7,95 (дд, 1Н), 7,91 (д, 1Н), 7,46 (д, 2Н), 7,24-7,35 (м, 5Н), 7,15 (т, 1Н), 6,90 (дд, 2Н), 6,83 (д, 1Н), 6,75 (д, 1Н), 6,60 (дд, 1Н), 6,41 (д, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 4,05 (т, 2Н), 3,58 (с, 1Н), 3,32 (с, 2Н), 2,95-3,02 (м, 4Н), 2,66-2,80 (м, 4Н), 2,30-2,35 (м, 4Н), 2,24-2,29 (м, 9Н), 2,15-2,23 (м, 2Н), 2,05 (д, 2Н), 1,63-1,73 (м, 2Н).

Приклад 206

4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)етил]піперазин-1-іл}-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 177, замінюючи сполуку прикладу 26С і сполуку прикладу 1F на сполуку прикладу 175Е і сполуку прикладу 21А, відповідно. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, дихлорметан-d<sub>2</sub>) δ 8,70 (д, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 8,40 (д, 1Н), 7,94 (дд, 1Н), 7,90 (д, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,33 (т, 4Н), 7,21-7,27 (м, 2Н), 7,10-7,19 (м, 4Н), 6,91 (д, 1Н), 6,73 (д, 1Н), 6,55-6,60 (м, 1Н), 6,41 (с, 1Н), 6,16 (д, 1Н), 3,52-3,63 (м, 1Н), 3,36 (кв, 1Н), 2,96-3,07 (м, 4Н), 2,72-2,79 (м, 2Н), 2,33-2,41 (м, 2Н), 2,27 (с, 3Н), 2,14-2,27 (м, 4Н), 2,00-2,09 (м, 2Н), 1,63-1,74 (м, 2Н), 1,19 (д, 3Н).

Приклад 207

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{4-(диметиламіно)тетрагідро-2Н-піран-4-іл}метил}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сіль (3S, 4R)-4-аміно-1-бензилпіперидин-3-олу хлористоводневої кислоти на 4-(амінометил)-N, N-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-амін в прикладі 187В. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 1Н), 8,84 (уш.с, 1Н), 8,59 (д, 1Н), 7,84 (дд, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,39-7,43 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,17-7,21 (м, 2Н), 7,03 (д, 2Н), 6,89 (дд, 1Н), 6,64 (д, 1Н), 6,40 (с, 1Н), 6,13 (д, 1Н), 3,72-3,75 (м, 2Н), 3,34-3,57 (м, 4Н), 3,02 (уш., 4Н), 2,71 (уш., 2Н), 2,27 (с, 6Н), 2,16 (уш.с, 6Н), 1,94 (уш.с, 2Н), 1,78-1,85 (м, 2Н), 1,36-1,39 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 208

N-{{4-{{2-(Аміноциклогексил)аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл}-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Приклад 208А

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сіль (3S, 4R)-4-аміно-1-бензилпіперидин-3-олу хлористоводневої кислоти на трет-бутил 2-аміноциклогексилкарбамат в прикладі 187В.

Приклад 208В

N-{{4-{{2-(Аміноциклогексил)аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл}-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку прикладу 208А (0,1 г) в диметилсульфоксиді (4 мл) нагрівали в умовах мікрохвильового опромінення (200 °С, 1 година). Залишок очищали ВЕРХ із оберненими фазами на колонці С18 з використанням градієнта 30-70 % ацетонітрилу/0,1 % ТФО у воді. Необхідні фракції збирали і частково видаляли органічний розчинник при зниженому тиску. Отриману суміш обробляли насиченою водною сумішшю NaHCO<sub>3</sub>. Потім її три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,02 (с, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 8,05 (д, 1Н), 7,79-7,81 (м, 1Н), 7,56 (д, 1Н), 7,30-7,34 (м, 4Н), 6,98-7,06 (м, 4Н), 6,73 (д, 1Н), 6,54 (дд, 1Н), 6,33 (с, 1Н), 6,11 (д, 1Н), 3,64-3,70 (м, 1Н), 2,93 (уш., 4Н), 2,71 (уш., 2Н), 2,14-2,16 (уш.с, 6Н), 1,95 (уш.с, 2Н), 1,67-1,73 (м, 2Н), 1,36-1,39 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 209

4-[4-{{4'-хлор-4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-1,1'-дифеніл-2-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-



індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 209А

Трет-бутил 4-((4'-хлор-4-(3-(диметиламіно)проп-1-ініл)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат

5 Суспензію сполуки прикладу 198В (800 мг), N, N-диметилпроп-2-ін-1-аміну (373 мг), йодиду міді(І) (57 мг), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (259 мг), триетиламіну (757 мг) і йодиду трет-бутиламону (829 мг) в безводному N, N-диметилформаміді (5 мл) нагрівали при 100 °С протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли етилацетом. Органічну фазу промивали водою, насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Сиру речовину очищали флеш-хроматографією на колонці з використанням 0-3 % суміші метанол/хлористий метилен, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 209В

3-(4'-хлор-2-(піперазин-1-ілметил)дифеніл-4-іл)-N, N-диметилпроп-2-ін-1-амін

15 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1А сполукою прикладу 209А в прикладі 1В.

Приклад 209С

Метил 2-(1Н-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(3-(диметиламіно)проп-1-ініл)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

20 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 20А сполукою прикладу 24F і сполуку прикладу 20С сполукою прикладу 209В в прикладі 20D.

Приклад 209D

2-(1Н-індол-4-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(3-(диметиламіно)проп-1-ініл)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

25 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 209С в прикладі 1Е.

Приклад 209Е

4-[4-((4'-хлор-4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл]-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

30 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 209D в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,23 (уш.с, 1Н), 8,57 (т, 1Н), 8,47 (д, 1Н), 7,67 (дд, 1Н), 7,54 (м, 2Н), 7,43 (м, 5Н), 7,24 (м, 2Н), 7,14 (м, 1Н), 7,03 (м, 1Н), 6,94 (м, 1Н), 6,71 (д, 1Н), 6,38 (д, 1Н), 6,27 (д, 2Н), 3,85 (м, 2Н), 3,60 (м, 2Н), 3,23 (м, 6Н), 3,04 (м, 4Н), 2,35 (с, 6Н), 2,28 (м, 4Н), 1,88 (м, 1Н), 1,58 (м, 2Н), 1,24 (м, 2Н).

35 Приклад 210

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-[(3-нітро-4-([1-(4,4,4-трифторбутил)піперидин-4-іл]аміно)феніл)сульфоніл]бензамід

Приклад 210А

3-нітро-4-(1-(4,4,4-трифторбутил)піперидин-4-іламіно)бензолсульфонамід

40 Сполуку прикладу 157В (600 мг) з'єднували з 1,1,1-трифтор-4-йодбутаном (595 мг) і карбонатом калію (829 мг) в ацетонітрилі (15 мл). Реакційну суміш нагрівали при 70 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, а потім розчиняли в ефірі і знову концентрували. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Приклад 210В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-[(3-нітро-4-([1-(4,4,4-трифторбутил)піперидин-4-іл]аміно)феніл)сульфоніл]бензамід

45 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 210А і сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 55В в прикладі 1G. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,20 (с, 1Н), 8,47 (д, 1Н), 8,20 (д, 1Н), 7,72 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,25 (т, 1Н), 7,14 (д, 1Н), 7,05 (м, 3Н), 6,95 (т, 1Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,38 (д, 1Н), 6,25 (с, 2Н), 3,71 (м, 1Н), 3,01 (м, 4Н), 2,92 (м, 2Н), 2,72 (с, 2Н), 2,40 (м, 2Н), 2,30 (м, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (м, 4Н), 1,68 (м, 4Н), 1,38 (т, 2Н), 1,24 (уш.с, 1Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 211

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-([2-(4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-іл)етил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

55 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сіль (3S, 4R)-4-аміно-1-бензилпіперидин-3-олу хлористоводневої кислоти на 4-(2-аміноетил)-1-метилпіперидин-4-ол в прикладі 187В. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (с, 1Н), 8,61 (с, 1Н), 8,47 (д, 1Н), 7,77 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,32-7,34 (м, 4Н), 7,04 (д, 2Н), 7,01 (с, 1Н), 6,90 (д, 2Н), 6,76 (дд, 1Н), 6,57 (дд, 1Н),

60

6,33 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 4,92 (с, 1H), 3,43-3,46 (м, 2H), 2,95-3,01 (уш., 8H), 2,71 (уш., 2H), 2,65 (с, 3H), 2,12-2,16 (уш.с, 6H), 1,95 (уш.с, 2H), 1,77-1,80 (м, 2H), 1,67-1,71 (м, 4H), 1,36-1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Приклад 212

5 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-([1-(1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл]аміно)феніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сіль (3S, 4R)-4-аміно-1-бензилпіперидин-3-олу хлористоводневої кислоти на 4-(2-аміноетил)-1-метилпіперидин-4-ол в прикладі 187B. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,39-7,42 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,20 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,86 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,87-3,90 (м, 2H), 3,20-3,24 (м, 2H), 3,04 (уш., 4H), 2,73 (уш., 2H), 2,11-2,17 (м, 5H), 1,95 (уш.с, 2H), 1,71-1,75 (м, 2H), 1,36-1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Приклад 213

15 4-(4-([4'-хлор-4-(2-гідроксіетокси)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-[(3-нітро-4-([тетрагідро-2H-піран-4-ілметил]аміно)феніл)сульфоніл]бензамід

#### Приклад 213A

4-(2-трет-бутилдиметилсилілокси)етокси)-4'-хлордифеніл-2-карбальдегід

20 Суміш сполуки прикладу 125A (0,5 г), (2-брометокси)(трет-бутил)диметилсилану (0,771 г) і карбонату цезію (1,4 г) суспендували в безводному N, N-диметилформаміді (5 мл). Реакційну суміш нагрівали при 70 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли етилацетом. Органічну фазу промивали водою, насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Сиру речовину очищали флеш-хроматографією на колонці з використанням 0-5 % суміші етилацетат/гексан, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

#### Приклад 213B

Метил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4-(2-трет-бутилдиметилсилілокси)етокси)-4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

30 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 213A і трет-бутилу піперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 68B в прикладі 1A.

#### Приклад 213C

2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4-(2-трет-бутилдиметилсилілокси)етокси)-4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

35 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 213B в прикладі 1E.

#### Приклад 213D

40 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4-(2-трет-бутилдиметилсилілокси)етокси)-4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-([тетрагідро-2H-піран-4-іл]метиламіно)фенілсульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 213C в прикладі 1G.

#### Приклад 213E

45 4-(4-([4'-хлор-4-(2-гідроксіетокси)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-[(3-нітро-4-([тетрагідро-2H-піран-4-ілметил]аміно)феніл)сульфоніл]бензамід

50 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 195B сполукою прикладу 213D в прикладі 195C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,24 (м, 1H), 8,62 (т, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,37 (д, 2H), 7,28 (м, 1H), 7,15 (м, 2H), 7,05 (м, 2H), 6,96 (м, 1H), 6,90 (дд, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,40 (д, 1H), 6,31 (м, 1H), 6,27 (м, 1H), 4,82 (т, 1H), 3,99 (т, 2H), 3,86 (м, 2H), 3,71 (м, 2H), 3,26 (м, 6H), 2,66 (м, 2H), 2,31 (м, 5H), 1,89 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,27 (м, 2H).

#### Приклад 214

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-([1-(циклопропілметил)піперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

#### Приклад 214A

Трет-бутил 1-(циклопропілметил)піперидин-4-ілкарбамат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід на циклопропанкарбальдегід і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат на трет-бутил піперидин-4-ілкарбамат в прикладі 1A.

#### Приклад 214B

1-(Циклопропілметил)піперидин-4-амін біс(2,2,2-трифторацетат)

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1А сполукою прикладу 214А в прикладі 1В.

Приклад 214С

5 4-(1-(циклопропілметил)піперидин-4-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін сполукою прикладу 214В в прикладі 189А.

Приклад 214D

10 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-(циклопропілметил)піперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 26С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 214С в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 12,28 (с, 1H), 9,30 (д, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,52-7,56 (м, 2H), 7,41-7,46 (м, 3H), 7,09 (дд, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,91 (д, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,61 (д, 1H), 6,54 (д, 1H), 3,45-3,56 (м, 1H), 3,00-3,08 (м, 4H), 2,87 (д, 2H), 2,76 (с, 2H), 2,25 (т, 2H), 2,19 (д, 4H), 2,09-2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 4H), 1,63-1,73 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,84-0,91 (м, 1H), 0,43-0,50 (м, 2H), 0,11 (кв, H).

Приклад 215

20 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-([4-([4-метилпіперазин-1-іл]аміно)-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл]сульфоніл)бензамід

Приклад 215А

4-(4-Метилпіперазин-1-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

25 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метанамін 4-метилпіперазин-1-аміном і 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід сполукою прикладу 159С в прикладі 1F.

Приклад 215В

30 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-([4-([4-метилпіперазин-1-іл]аміно)-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 215А і сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 55В в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,21 (уш.с, 1H), 8,09 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,26 (т, 1H), 7,16 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,97 (т, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,24 (м, 2H), 2,87 (м, 13H), 2,38 (с, 3H), 2,17 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

35 Приклад 216

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([3-нітро-4-([1-(4,4,4-трифторбутил)піперидин-4-іл]аміно)феніл]сульфоніл)бензамід

40 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 26С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 210А в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,13 (с, 1H), 10,89 (уш.с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,34 (м, 4H), 7,07 (м, 4H), 6,83 (дд, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,37 (м, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,71 (м, 1H), 3,01 (м, 4H), 2,92 (м, 2H), 2,72 (с, 2H), 2,40 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (м, 4H), 1,68 (м, 4H), 1,38 (т, 2H), 1,24 (уш.с, 1H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 217

45 4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)етил]піперазин-1-іл}-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-([4-([4-метилпіперазин-1-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

50 Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 177, замінюючи сполуку прикладу 26С і сполуку прикладу 1F на сполуку прикладу 175Е і сполуку прикладу 174А, відповідно. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,21 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,43-7,56 (м, 5H), 7,34-7,41 (м, 1H), 7,24-7,31 (м, 4H), 7,10-7,16 (м, 2H), 6,94 (т, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,37 (д, 1H), 6,24 (дд, 2H), 2,80-3,02 (м, 10H), 2,28-2,39 (м, 5H), 2,14-2,24 (м, 2H), 1,16 (д, 3H).

Приклад 218

4-[4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)-3-(гідроксиметил)піперазин-1-іл]-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-([1-метилпіперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

55 Приклад 218А

2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-енкарбальдегід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 143С сполукою прикладу 18С в прикладі 143D.

Приклад 218В

60 Трет-бутил

4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)-3-

(гідроксиметил)піперазин-1-карбоксилат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27С сполукою прикладу 218А і трет-бутилу піперазин-1-карбоксилат трет-бутил 3-(гідроксиметил)піперазин-1-карбоксилатом в прикладі 1А.

5 Приклад 218С

1-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-2-іл)метанол

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1А сполукою прикладу 218В в прикладі 1В.

Приклад 218D

10 Етил 2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)-3-(гідроксиметил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 20С сполукою прикладу 218С і сполуку прикладу 20А сполукою прикладу 26А в прикладі 20D.

Приклад 218Е

15 2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)-3-(гідроксиметил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 218D в прикладі 1Е.

Приклад 218F

20 4-[4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]-3-(гідроксиметил)піперазин-1-іл]-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 218Е і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 21А в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,07 (с, 1Н), 8,50 (д, 1Н), 8,14 (д, 1Н), 7,45 (д, J=9,46 Гц, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,32-7,35 (м, 4Н), 6,99-7,05 (м, 4Н), 6,78 (дд, 1Н), 6,58-6,59 (м, 1Н), 6,34 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 4,42-4,44 (м, 1Н), 3,72 (уш.с, 1Н), 3,10-3,25 (м, 6Н), 3,00 (уш, 2Н), 2,58-2,69 (м, 6Н), 1,82-2,01 (м, 6Н), 1,70 (уш, 2Н), 1,36-1,39 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 219

30 4-[4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]-3-(гідроксиметил)піперазин-1-іл]-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-іл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 218Е і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 173С в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,11 (с, 1Н), 8,52 (д, 1Н), 8,20 (д, 1Н), 7,77 (дд, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,32-7,38 (м, 4Н), 7,03-7,07 (м, 4Н), 6,81 (дд, 1Н), 6,58-6,60 (м, 1Н), 6,36 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 4,44 (с, 1Н), 3,92 (дд, 2Н), 3,71 (уш.с, 1Н), 3,41-3,43 (м, 2Н), 3,02-3,06 (м, 4Н), 2,55-2,72 (м, 6Н), 2,18-2,24 (м, 2Н), 1,91-2,00 (м, 8Н), 1,76-1,80 (м, 2Н), 1,63-1,65 (м, 2Н), 1,49-1,51 (м, 2Н), 1,35-1,38 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 220

40 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({4-[(4-метилпіперазин-1-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 215А в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,14 (с, 1Н), 8,15 (д, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 7,95 (дд, 1Н), 7,50 (т, 2Н), 7,35 (м, 4Н), 7,12 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,83 (дд, 1Н), 6,61 (дд, 1Н), 6,39 (м, 1Н), 6,12 (д, 1Н), 2,92 (м, 10Н), 2,71 (с, 2Н), 2,35 (с, 3Н), 2,17 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 221

50 4-(4-[[4'-хлор-4-(2-гідроксиетокси)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 221А

2-(1Н-індол-4-ілокси)-4-(4-((4-(2-трет-бутилдиметилсилілокси)етокси)-4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-(4-(1-метилпіперидин-4-іламіно)-3-нітрофенілсульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 213С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 21А в прикладі 1G.

Приклад 221В

4-(4-[[4'-хлор-4-(2-гідроксиетокси)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 195В сполукою прикладу 221А в прикладі 195. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,12 (с, 1Н), 8,42 (д,

1Н), 8,10 (д, 1Н), 7,74 (дд, 1Н), 7,58 (д, 1Н), 7,40 (м, 4Н), 7,21 (м, 1Н), 7,06 (м, 4Н), 6,90 (м, 2Н), 6,65 (м, 1Н), 6,31 (д, 1Н), 6,23 (м, 2Н), 4,84 (т, 1Н), 4,00 (т, 2Н), 3,71 (м, 3Н), 3,24 (м, 4Н), 3,02 (м, 6Н), 2,66 (м, 2Н), 2,32 (м, 5Н), 2,00 (м, 2Н), 1,69 (м, 2Н).

Приклад 222

- 5 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([3-нітро-4-([3-(3-оксопіперазин-1-іл)пропіл]аміно)феніл]сульфоніл)бензамід

Приклад 222А

3-нітро-4-[3-(3-оксопіперазин-1-іл)пропіламіно]бензолсульфонамід

- 10 4-(3-амінопропіл)піперазин-2-он (3,45 г) і триетиламін (5,18 мл, 3,76 г) додавали до 1,4-діоксану (100 мл) і N, N-диметилацетаміду (20 мл) і перемішували до розчинення. Додавали 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід (4,00 г) і нагрівали суміш до 90 °С протягом 16 годин. Суміш охолоджували і видаляли розчинник у вакуумі. Речовину очищали перекристалізацією з 20 % метанолу в хлористому метилені з подальшим промиванням перекристалізованої твердої речовини 10 % метанолом в хлористому метилені, після чого промивали 100 % хлористим метиленом.

Приклад 222В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([3-нітро-4-([3-(3-оксопіперазин-1-іл)пропіл]аміно)феніл]сульфоніл)бензамід

- 20 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 26С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 222А в прикладі 1G. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (уш.с, 1Н), 8,85 (т, 1Н), 8,58 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,74 (уш.с, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,43-7,37 (м, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,16 (д, 1Н), 7,07-7,01 (м, 3Н), 6,86 (дд, 1Н), 6,65 (д, 1Н), 6,39 (т, 1Н), 6,15 (д, 1Н), 3,43 (кв, 2Н), 3,17 (т, 2Н), 3,03 (м, 4Н), 2,95 (с, 2Н), 2,72 (с, 2Н), 2,56 (т, 2Н), 2,47 (т, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (уш.с, 2Н), 1,79 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 223

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-([3-нітро-4-([3-(3-оксопіперазин-1-іл)пропіл]аміно)феніл]сульфоніл)бензамід

- 30 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 55В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 222А в прикладі 1G. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,24 (уш.с, 1Н), 8,83 (т, 1Н), 8,50 (д, 1Н), 7,75 (уш.с, 1Н), 7,68 (дд, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,28 (т, 1Н), 7,18 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 7,02-6,94 (м, 2Н), 6,71 (дд, 1Н), 6,42 (д, 1Н), 6,29-6,23 (м, 2Н), 3,43 (кв, 2Н), 3,17 (м, 2Н), 3,05 (м, 4Н), 2,96 (с, 2Н), 2,72 (с, 2Н), 2,57 (т, 2Н), 2,48 (т, 2Н), 2,17 (м, 6Н), 1,95 (уш.с, 2Н), 1,79 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 224

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5-гідроксициклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-([1-метилпіперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Приклад 224А

2-хлор-5-гідроксициклогекс-1-енкарбальдегід

- 40 До охолодженого (-10°C) N, N-диметилформаміду (20 мл) додавали оксихлорид фосфору (4,08 мл). Температуру підтримували нижче 0 °С. Перемішування продовжували ще протягом 30 хвилин перед доданням 4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексанону (10 г). Після цього суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин перед розбавленням її етилацетатом (300 мл) і промивали водою (3×), насиченим розчином солі і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування і концентрування сирий продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

Приклад 224В

2-(4-хлорфеніл)-5-гідроксициклогекс-1-енкарбальдегід

- 50 До суміші 4-хлорфенілборонової кислоти (6,88 г), сполуки прикладу 224А (4,65 г), ацетату паладію (II) (131 мг), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18,24 г) і броміду тетрабутиламонію (14,18 г) додавали воду (200 мл). Суміш перемішували при 50 °С протягом 4 годин, охолоджували і розбавляли етилацетатом (400 мл) і промивали водою (3×) і насиченим розчином солі і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування і концентрування залишок вносили на колонку і елюювали 5-20 % сумішшю етилацетату в гексані, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 224С

Метил 2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5-гідроксициклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

- 60 До суміші сполуки прикладу 224В (0,8 г) і сполуки прикладу 150А (1,2 г) в хлористому метилені (20 мл) додавали триацетоксиборгидрид натрію (1,2 г). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом (200 мл) і промивали 2 % NaOH, водою і насиченим розчином солі. Після сушіння над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> розчинник випарювали у вакуумі і вносили залишок на

колонку і елюювали 5-10 % сумішшю метанолу в дихлорметані, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 224D

2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5-гідроксициклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

До суміші сполуки прикладу 224C (1,78 г) в тетрагідрофурані (30 мл), метанолу (10 мл) і води (10 мл) додавали LiOH·H<sub>2</sub>O (0,262 г). Суміш перемішували протягом ночі. Потім суміш нейтралізовували 5 % водною HCl і екстрагували етилацетатом (3×), а об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. В результаті випарювання розчинника отримували вказану в заголовку сполуку.

Приклад 224E

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5-гідроксициклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((4-([1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 224D і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 21A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,08 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,34 (м, 4H), 7,04 (м, 4H), 6,78 (дд, 1H), 6,59 (дд, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 4,59 (д, 1H), 3,74 (м, 2H), 3,39 (м, 1H), 3,03 (м, 7H), 2,68 (м, 3H), 2,41 (м, 4H), 2,17 (м, 7H), 2,00 (м, 3H), 1,71 (м, 3H).

Приклад 225

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5-гідроксициклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((3-нітро-4-([1-тетрагідро-2H-піран-4-ілпіперидин-4-іл)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 224D і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 173C в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,07 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,33 (м, 4H), 7,07 (д, 2H), 6,98 (д, 1H), 6,77 (м, 1H), 6,58 (дд, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,59 (м, 1H), 3,90 (дд, 2H), 3,70 (м, 1H), 3,01 (м, 8H), 2,71 (м, 6H), 2,56 (м, 8H), 2,19 (м, 4H), 1,94 (м, 3H), 1,56 (м, 3H).

Приклад 226

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5-гідроксициклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((4-([4-метилпіперазин-1-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 224D і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 174A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,13 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,53 (т, 2H), 7,36 (м, 4H), 7,09 (м, 3H), 6,83 (дд, 1H), 6,61 (дд, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,12 (д, 1H), 4,59 (д, 1H), 3,75 (м, 1H), 2,81 (м, 12H), 2,27 (м, 12H), 1,79 (м, 4H).

Приклад 227

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-(2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)піперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

Приклад 227A

4-(1-індан-2-ілпіперидин-4-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

2-Аміноіндан (12,84 г) і триетиламін (15,04 мл, 10,92 г) додавали до 1,4-діоксану (150 мл) і перемішували суміш до розчинення твердої речовини. Додавали 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід (12,77 г) і нагрівали суміш до 90 °C протягом 16 годин. Суміш охолоджували і відфільтровували осад у вакуумі, промивали 20 % сумішшю метанолу в хлористому метилені і промивали 100 % хлористим метиленом.

Приклад 227B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-(2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)піперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 55B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 227A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,20 (уш.с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,26-7,21 (м, 3H), 7,16-7,12 (м, 2H), 7,09-7,02 (м, 3H), 6,95 (т, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,24 (м, 2H), 3,74 (м, 1H), 3,18-2,80 (м, 13H), 2,72 (уш.с, 2H), 2,16 (м, 6H), 2,03 (м, 2H), 1,95 (уш.с, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 228

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-(2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)піперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 26С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 227А в прикладі 1G. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,12 (уш.с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,41-7,31 (м, 4H), 7,22 (м, 2H), 7,16-7,09 (м, 3H), 7,07-7,01 (м, 3H), 6,83 (дд, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,37 (т, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,16-2,82 (м, 13H), 2,71 (уш.с, 2H), 2,16 (м, 6H), 2,02 (м, 2H), 1,95 (уш.с, 2H), 1,67 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Приклад 229

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-{[(1-морфолін-4-ілциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сіль (3S, 4R)-4-аміно-1-бензилпіперидин-3-олу з хлористоводневою кислотою на (1-морфолінциклогексил)метанамін в прикладі 187В. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,19 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,16-7,18 (м, 2H), 7,03 (д, 2H), 6,88 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,60 (с, 4H), 3,42-3,43 (м, 2H), 3,01 (уш.с, 4H), 2,72 (уш.с, 2H), 2,57 (уш.с, 4H), 2,12-2,16 (м, 7H), 1,94 (уш.с, 2H), 1,46-1,60 (м, 12H), 1,36-1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Приклад 230

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-{[1-(1,3-тіазол-2-ілметил)піперидин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл]бензамід

#### Приклад 230А

Трет-бутил 1-(тіазол-2-ілметил)піперидин-4-ілкарбамат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27С тіазол-2-карбальдегідом і трет-бутилу піперазин-1-карбоксилат трет-бутилпіперидин-4-ілкарбаматом в прикладі 1А.

#### Приклад 230В

1-(Тіазол-2-ілметил)піперидин-4-амін

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1А сполукою прикладу 230А в прикладі 1В.

#### Приклад 230С

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-{[1-(1,3-тіазол-2-ілметил)піперидин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сіль (3S, 4R)-4-аміно-1-бензилпіперидин-3-олу хлористоводневої кислоти сполукою прикладу 230В в прикладі 187В. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,14 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,76-7,79 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,38-7,40 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,82 (дд, 1H), 6,62 (д, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,01 (с, 4H), 2,91-2,96 (м, 2H), 2,72 (с, 2H), 2,12-2,17 (м, 6H), 1,95-1,99 (м, 4H), 1,47-1,51 (м, 2H), 1,36-1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Приклад 231

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-{[1-(1,3-тіазол-4-ілметил)піперидин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл]бензамід

#### Приклад 231А

Трет-бутил 1-(тіазол-4-ілметил)піперидин-4-ілкарбамат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27С тіазол-4-карбальдегідом і трет-бутилу піперазин-1-карбоксилат трет-бутилпіперидин-4-ілкарбаматом в прикладі 1А.

#### Приклад 231В

1-(Тіазол-4-ілметил)піперидин-4-амін

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1А сполукою прикладу 231А в прикладі 1В.

#### Приклад 231С

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-{[1-(1,3-тіазол-4-ілметил)піперидин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сіль (3S, 4R)-4-аміно-1-бензилпіперидин-3-олу хлористоводневої кислоти сполукою прикладу 231В в прикладі 187В. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,11 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,33-7,38 (м, 4H), 7,13 (д, 2H), 7,03-7,07 (м, 3H), 6,79 (дд, 1H), 6,60 (дд, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,23 (с, 2H), 2,99 (с, 4H), 2,89-2,94 (м, 2H), 2,71 (с, 2H), 2,12-2,17 (м, 6H), 1,95-1,99 (м, 4H), 1,47-1,51 (м, 2H), 1,36-1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Приклад 232

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-

(гідроксиметил)тетрагідро-2Н-піран-4-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сіль (3S, 4R)-4-аміно-1-бензилпіперидин-3-олу хлористоводневої кислоти на (4-(амінометил)тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанол в прикладі 187В. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 1Н), 9,10 (т, 1Н), 8,59 (д, 1Н), 7,81 (дд, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,42 (д, 1Н), 7,39 (т, 1Н), 7,16-7,18 (м, 2Н), 7,03 (д, 2Н), 6,87 (дд, 1Н), 6,65 (д, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 5,22 (т, 1Н), 3,51-3,62 (м, 6Н), 3,19 (д, 2Н), 3,03 (с, 4Н), 2,72 (с, 2Н), 2,12-2,17 (м, 6Н), 1,94 (с, 2Н), 1,45-1,49 (м, 4Н), 1,36-1,39 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 233

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Приклад 233А

4-(4-(2-Гідроксіетил)піперазин-1-іламіно)-3-нітробензолсульфамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанамін на 2-(4-амінопіперазин-1-іл)етанол в прикладі 1F.

Приклад 233В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 233А в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,15 (с, 1Н), 9,17 (м, 1Н), 8,53 (д, 1Н), 7,83 (дд, 1Н), 7,56 (д, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,36 (м, 4Н), 7,13 (м, 1Н), 7,03 (м, 2Н), 6,84 (дд, 1Н), 6,62 (дд, 1Н), 6,38 (м, 1Н), 6,12 (м, 1Н), 4,57 (м, 1Н), 3,54 (м, 2Н), 2,95 (м, 10Н), 2,71 (с, 2Н), 2,57 (м, 2Н), 2,15 (м, 6Н), 1,94 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

Приклад 234

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-((3S)-1-метилпіролідін-3-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід

Приклад 234А

(S)-трет-бутил 1-метилпіролідін-3-ілкарбамат

До суміші (S)-трет-бутил 1-метилпіролідін-3-ілкарбамату (438 мг) в метанолі (10 мл) додавав 37 % суміш формальдегіду у воді (0,53 мл) і боргідрид натрію (267 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім концентрували. Залишок розчиняли в хлороформі (15 мл), промивали насиченим розчином солі і розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Вказану в заголовку сполуку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Приклад 234В

(S)-1-метилпіролідін-3-амін

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1А сполукою прикладу 234А в прикладі 1В.

Приклад 234С

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-((3S)-1-метилпіролідін-3-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін сполукою прикладу 234В і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід сполукою прикладу 310В в прикладі 189А. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 10,98 (с, 1Н), 8,38 (д, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 7,64 (дд, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,28 (м, 2Н), 7,05 (д, 2Н), 6,89 (д, 1Н), 6,72 (д, 1Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,53 (дд, 1Н), 6,29 (т, 1Н), 6,15 (д, 1Н), 4,14 (уш.с, 1Н), 2,93 (м, 4Н), 2,71 (м, 4Н), 2,33 (м, 2Н), 2,27 (с, 3Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,61 (м, 1Н), 1,38 (т, 2Н), 1,24 (уш.с, 1Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 235

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-([1-(3-фторпропіл)піперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Приклад 235А

4-(1-(3-фторпропіл)піперидин-4-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1,1,1-трифтор-4-йодбутан 1-фтор-3-йодпропаном в прикладі 210А.

Приклад 235В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-([1-(3-фторпропіл)піперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 235А і сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 26С в прикладі 1G. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц,



диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,12 (с, 1H), 10,89 (уш.с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,152 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,34 (м, 4H), 7,03 (м, 4H), 6,83 (дд, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,37 (м, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,71 (уш.с, 1H), 3,01 (м, 4H), 2,92 (м, 2H), 2,72 (м, 2H), 2,56 (м, 1H), 2,30 (м, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (м, 5H), 1,83 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,38 (м, 2H), 1,24 (уш.с, 1H), 0,92 (с, 6H).

5 Приклад 236

4-[4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]-3-(гідроксиметил)піперазин-1-іл]-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

10 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 218E в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,39-7,42 (м, 2H), 7,33 (д, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,86 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,46 (м, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,17-3,25 (м, 8H), 2,76 (уш.с, 2H), 2,58 (уш.с, 2H), 1,89-2,01 (м, 6H), 1,80 (уш., 2H), 1,29-1,38 (м, 2H), 0,91 (с, 6H).

15 Приклад 237

N-[(4-[[4-Амінотетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-4-[4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]-3-(гідроксиметил)піперазин-1-іл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Приклад 237A

20 4-((4-Амінотетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін на 4-(амінометил)тетрагідро-2H-піран-4-амін в прикладі 1F.

Приклад 237B

25 N-[(4-[[4-Амінотетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-4-[4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]-3-(гідроксиметил)піперазин-1-іл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

30 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 218E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 237A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,46 (с, 1H), 11,19 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,51-8,55 (м, 1H), 8,11 (с, 2H), 7,88 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,32-7,43 (м, 5H), 7,15 (с, 1H), 7,09 (д, 1H), 6,85 (дд, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 3,81-3,82 (м, 2H), 3,70-3,72 (м, 4H), 3,10 (уш.с, 2H), 2,02-2,09 (м, 2H), 1,60-1,85 (м, 2H), 1,66-1,73 (м, 2H), 1,35-1,38 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 238

35 4-[4-[[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл]-N-[(4-[[1-гідроксициклогексил)метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

40 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сіль (3S, 4R)-4-аміно-1-бензилпіперидин-3-олу хлористоводневої кислоти на 1-(амінометил)циклогексанол в прикладі 187B. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 2H), 8,69 (т, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,39-7,43 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,17 (д, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,87 (дд, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,73 (с, 1H), 3,03 (с, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,12-2,18 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,54-1,58 (м, 4H), 1,36-1,43 (м, 7H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 239

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-{{4-[(2-метоксіетил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

45 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 179A і сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 55B в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,25 (с, 2H), 8,57 (м, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,28 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,05 (м, 3H), 6,97 (т, 1H), 6,71 (дд, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,26 (м, 2H), 3,58 (м, 4H), 3,31 (с, 3H), 3,05 (м, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,17 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 240

4-(4-[[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл]-N-[(4-[[4-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-4-іл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

55 Приклад 240A

4-(4-(Гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін (4-амінотетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолом і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід 4-фтор-3-нітробензолсульфонамідом в прикладі 1F.

60 Приклад 240B

4-(4-{[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-(гідроксиметил)тетрагідро-2Н-піран-4-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 240А в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,14 (с, 2Н), 8,63 (д, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 7,92 (с, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,39-7,43 (м, 2Н), 7,33-7,34 (м, 3Н), 7,18 (с, 1Н), 7,03 (д, 2Н), 6,87 (дд, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,40 (с, 1Н), 6,13 (д, 1Н), 5,04 (т, 1Н), 3,67-3,72 (м, 4Н), 3,56 (т, 2Н), 3,02 (с, 4Н), 2,72 (уш., 2Н), 2,12-2,16 (м, 6Н), 1,94-2,01 (м, 3Н), 1,81-1,85 (м, 2Н), 1,36-1,39 (м, 2Н), 1,24 (м, 6Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 241

4-(4-{[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-(гідроксиметил)тетрагідро-2Н-піран-4-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 240А і сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 55В в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,26 (с, 2Н), 8,55 (д, J=2,14 Гц, 1Н), 8,48 (с, 1Н), 7,66 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,27-7,29 (м, 2Н), 7,19 (д, 2Н), 7,03 (д, 2Н), 6,99 (т, 1Н), 6,70 (дд, 1Н), 6,44 (д, 1Н), 6,27 (с, 1Н), 5,04 (т, 1Н), 3,67-3,72 (м, 4Н), 3,56 (т, 2Н), 3,04 (с, 4Н), 2,74 (с, 2Н), 2,12-2,17 (м, 6Н), 1,95-2,01 (м, 5Н), 1,80-1,85 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 1,24 (м, 4Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 242

4-(4-{[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[2-гідрокси-1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілетил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сіль (3S, 4R)-4-аміно-1-бензилпіперидин-3-олу хлористоводневої кислоти на 2-аміно-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етанол в прикладі 187В. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,18 (с, 1Н), 8,60 (д, 1Н), 8,57 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,43 (д, 1Н), 7,40 (т, 1Н), 7,33 (д, 2Н), 7,23 (д, 1Н), 7,19 (д, 1Н), 7,03 (д, 2Н), 6,88 (дд, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,41 (с, 1Н), 6,13 (д, 1Н), 5,03 (т, 1Н), 3,83-3,87 (м, 2Н), 3,56-3,73 (м, 4Н), 3,26 (т, 2Н), 3,03 (с, 4Н), 2,72 (с, 2Н), 2,12-2,17 (уш.с, 4Н), 1,58-1,62 (м, 2Н), 1,36-1,39 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 243

4-(4-{[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-({1-[2-(1Н-піразол-1-іл)етил]піперидин-4-іл}аміно)феніл)сульфоніл]бензамід

Приклад 243А

4-(1-(2-(1Н-піразол-1-іл)етил)піперидин-4-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1,1,1-трифтор-4-йодбутан на 1-(2-брометил)-1Н-піразол в прикладі 210А. Після концентрування реакційної суміші вказану в заголовку сполуку виділяли фільтруванням з суспензії в ефірі.

Приклад 243В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-({1-[2-(1Н-піразол-1-іл)етил]піперидин-4-іл}аміно)феніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 243А і сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 26С в прикладі 1G. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,25 (уш.с, 1Н), 11,14 (с, 1Н), 8,55 (д, 1Н), 8,22 (д, 1Н), 7,74 (м, 2Н), 7,50 (д, 1Н), 7,40 (м, 3Н), 7,33 (д, 2Н), 7,10 (м, 1Н), 7,03 (д, 2Н), 6,83 (дд, 1Н), 6,63 (дд, 1Н), 6,38 (т, 1Н), 6,22 (т, 1Н), 6,15 (д, 1Н), 4,24 (т, 2Н), 3,65 (уш.с, 1Н), 3,02 (м, 4Н), 2,78 (м, 6Н), 2,27 (м, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,94 (м, 3Н), 1,60 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 1,23 (уш.с, 1Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 244

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-[(3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 55В в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,26 (с, 2Н), 8,61 (т, 1Н), 8,50 (д, 1Н), 7,69 (дд, 1Н), 7,28 (т, 1Н), 7,18 (д, 2Н), 7,07 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,97 (т, 1Н), 6,71 (дд, 1Н), 6,43 (д, 1Н), 6,28 (д, 1Н), 6,26 (д, 1Н), 5,04 (т, 1Н), 3,85 (дд, 2Н), 3,25-3,31 (м, 6Н), 3,05 (с, 4Н), 2,74 (с, 2Н), 2,14-2,18 (м, 6Н), 1,87-1,90 (м, 2Н), 1,61-1,63 (м, 2Н), 1,38 (т, 1Н), 0,92 (с, 1Н).

Приклад 245

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-[(4-(метиламіно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Приклад 245А

4-(метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанамін на метанамін в прикладі 1F.

Приклад 245B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-(метиламіно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 245A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,12 (м, 2H), 8,54 (м, 2H), 7,76 (м, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,35 (м, 4H), 7,06 (м, 3H), 6,85 (м, 2H), 6,63 (д, 1H), 6,37 (м, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,01 (м, 4H), 2,96 (д, 3H), 2,71 (с, 2H), 2,15 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 246

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-([4-(метиламіно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 245A і сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 55B в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,32 (уш.с, 1H), 11,20 (уш.с, 1H), 8,54 (уш.с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,26 (м, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,94 (т, 1H), 6,87 (м, 1H), 6,67 (м, 1H), 6,37 (м, 1H), 6,25 (м, 2H), 3,02 (м, 4H), 2,97 (д, 3H), 2,72 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 247

4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)етил]піперазин-1-іл}-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-([4-([3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 175E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ м. год. 12,45 (с, 1H), 9,24 (д, 1H), 8,96 (т, 1H), 8,26 (дд, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,46 (м, 5H), 7,35 (т, 1H), 7,30 (д, 2H), 7,24 (д, 1H), 7,15 (т, 1H), 6,86 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,74 (м, 2H), 6,61 (д, 1H), 3,78 (т, 4H), 3,41 (кв, 1H), 3,31 (м, 2H), 2,94 (м, 4H), 2,34 (м, 6H), 2,24 (м, 2H), 2,10 (м, 2H), 1,72 (м, 2H), 1,15 (д, 3H).

Приклад 248

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5-гідроксициклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 224D в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 1H), 8,60 (м, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,38 (м, 4H), 7,11 (м, 4H), 6,87 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 4,59 (д, 1H), 3,85 (м, 2H), 3,28 (м, 6H), 3,03 (м, 2H), 2,72 (м, 2H), 2,18 (м, 3H), 1,87 (м, 3H), 1,53 (м, 5H), 1,26 (м, 7H).

Приклад 249

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5-морфолін-4-ілциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл]сульфоніл)бензамід

Приклад 249A

8-хлор-1,4-діоксаспіро[4.5]дец-7-ен-7-карбальдегід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексанон на 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-он в прикладі 224A.

Приклад 249B

8-(4-хлорфеніл)-1,4-діоксаспіро[4.5]дец-7-ен-7-карбальдегід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 224A сполукою прикладу 249A в прикладі 224B.

Приклад 249C

Метил 2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-((8-(4-хлорфеніл)-1,4-діоксаспіро[4.5]дец-7-ен-7-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 224B сполукою прикладу 249B в прикладі 224C.

Приклад 249D

2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-((8-(4-хлорфеніл)-1,4-діоксаспіро[4.5]дец-7-ен-7-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 224C сполукою прикладу 249C в прикладі 224D.

Приклад 249E

2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-((8-(4-хлорфеніл)-1,4-діоксаспіро[4.5]дец-7-ен-7-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метиламіно)фенілсульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 249D в прикладі 1G.

Приклад 249F

2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5-оксоциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)фенілсульфоніл)бензамід

Суміш сполуки прикладу 249E (20 мг) і п-толуолсульфонату піридинію (16,8 мг) в суміші ацетон/H<sub>2</sub>O (1:1, 3 мл) нагрівали в мікрохвильовій печі до 135 °C протягом 8 хвилин. Суміш розбавляли хлористим метиленом (100 мл), промивали водою і насиченим розчином солі і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. В результаті випарювання розчинника отримували продукт.

Приклад 249G

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5-морфолін-4-ілциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід

До суміші сполуки прикладу 249F (120 мг) в хлористому метилені (2 мл) і метанолі (0,5 мл) додавали морфолін (37 мг) і комплекс борану з 2-пиколином (15,04 мг). Суміш перемішували протягом ночі. Потім суміш розбавляли хлористим метиленом (200 мл) і промивали водним NaHCO<sub>3</sub>, водою і насиченим розчином солі і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Залишок, після випаровування розчинника, розчиняли в хлористому метилені і хроматографували з використанням 0-10 % 7N NH<sub>3</sub> в 5 % суміші метанолу в хлористому метилені, отримуючи вказану в заголовку сполуку. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,15 (с, 1H), 8,58 (м, 2H), 7,79 (дд, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,35 (м, 4H), 7,17 (м, 1H), 7,07 (м, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,84 (м, 2H), 3,58 (м, 5H), 3,01 (м, 5H), 2,63 (м, 6H), 2,10 (м, 14H), 1,61 (м, 3H), 1,26 (м, 3H).

Приклад 250

N-([4-((1-аміноциклогексил)метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сіль (3S, 4R)-4-аміно-1-бензилпіперидин-3-олу хлористоводневої кислоти на дигідрохлоридну сіль 1-(амінометил)циклогексанаміну в прикладі 187B. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,04 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,31-7,34 (м, 4H), 6,99-7,08 (м, 4H), 6,73 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,12 (д, 1H), 3,55 (д, 2H), 2,94 (с, 4H), 2,71 (с, 2H), 2,14-2,17 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,50-1,64 (м, 8H), 1,36-1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 251

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-([3-нітро-4-([2-(2-оксопіролідін-1-іл)етил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сіль (3S, 4R)-4-аміно-1-бензилпіперидин-3-олу хлористоводневої кислоти на 1-(2-аміноетил)піролідін-2-он в прикладі 187B. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 1H), 8,58-8,60 (м, 2H), 7,84 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,18 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,87 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,53-3,56 (м, 2H), 3,45 (т, 2H), 3,39 (т, 2H), 3,04 (с, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,11-2,18 (м, 8H), 1,94 (с, 2H), 1,83-1,90 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 252

4-(4-[1-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)етил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-([3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 252A

Метил 2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-(1-(4'-хлордифеніл-2-іл)етил)піперазин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 175D, замінюючи етил 2(1H-індол-4-ілокси)-4-фторбензоат на сполуку прикладу 26A.

Приклад 252B

2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-(1-(4'-хлордифеніл-2-іл)етил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 175E, замінюючи сполуку прикладу 175D сполукою прикладу 252A.

Приклад 252C

4-(4-[1-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)етил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-([3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 175F, замінюючи сполуку прикладу 175E сполукою прикладу 252B. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,20 (с, 1H), 11,16 (с, 1H), 8,62 (т, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,48-7,54 (м, 2H), 7,45 (д, 2H), 7,35-7,41 (м, 3H), 7,25-7,29 (м, 3H), 7,15 (д, 1H), 7,08-7,13 (м, 2H), 6,86 (дд, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,22-3,32 (м, 4H), 3,00 (с, 4H), 2,33 (с, 2H), 2,18 (с, 2H), 1,84-1,95 (м, 1H), 1,56-1,66 (м, 2H), 1,21-1,31 (м, 3H), 1,16 (д, 3H).

Приклад 253

4-(4-{1-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]етил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 253A

1-(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)етанол

5 До суміші сполуки прикладу 218A (3,52 г) в тетрагідрофурані (30 мл) повільно додавали метилмагнійхлорид (3 М в тетрагідрофурані, 7,08 мл) при -78 °С. По закінченні додавання реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин і додавали крижану воду. Отриману суміш екстрагували хлористим метиленом, а органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією, елюючи 0-100 % хлористого метилену в гексані, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 253B

1-(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)етанон

15 До суміші сполуки прикладу 253A (1,18 г) в хлористому метилені (20 мл) повільно додавали перйодинан Десс-Мартіна (2,457 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і розбавляли ефіром. Отриману суміш промивали водним NaOH і водою. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією, елюючи 0-100 % хлористого метилену в гексані, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 253C

Трет-бутил 4-(1-(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)етил)піперазин-1-карбоксилат

20 Сполуку прикладу 253B (2,06 г) і трет-бутилу піперазин-1-карбоксилату (2,92 г) обробляли ізопропілатом титану (IV) (4,59 мл) при температурі навколишнього середовища протягом 24 годин. Додавали ціаноборгідрид натрію (0,493 г) в метанолі (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі і додавали водний NaOH. Отриману суміш розбавляли етилацетатом (300 мл). Осад відфільтровували і промивали етилацетатом. Органічний шар відділяли і промивали насиченим розчином солі, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Залишок розчиняли в хлористому метилені і вносили на колонку з силікагелем, елюючи 0-25 % етилацетату в хлористому метилені, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 253D

1-(1-(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)етил)піперазин

30 Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 175C, замінюючи сполуку прикладу 175B сполукою прикладу 253C.

Приклад 253E

Етил 2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-(1-(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)етил)піперазин-1-іл)бензоат

35 Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 175D, замінюючи етил 2-(1Н-індол-4-ілокси)-4-фторбензоат і сполуку прикладу 175C на сполуку прикладу 26A і сполуку прикладу 253D, відповідно.

Приклад 253F

40 2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-(1-(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)етил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 175E, замінюючи сполуку прикладу 175D сполукою прикладу 253E.

Приклад 253G

45 4-(4-{1-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]етил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 177, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 253F. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,18 (с, 2H), 8,62 (т, 1H), 8,59 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,38-7,44 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,01 (д, 2H), 6,87 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (т, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,22-3,31 (м, 4H), 3,02 (с, 4H), 2,57-2,73 (м, 1H), 2,23 (с, 4H), 1,78-2,15 (м, 5H), 1,57-1,65 (м, 2H), 1,32-1,42 (м, 2H), 1,19-1,31 (м, 2H), 1,01 (д, 3H), 0,91 (д, 6H).

Приклад 254

55 4-(4-{1-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]етил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({4-[(4-метилпіперазин-1-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 175F, замінюючи сполуку прикладу 175E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 253F і сполукою прикладу 174A. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,15 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,37-7,41 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,01 (д, 2H), 6,84 (дд, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,12 (д, 1H), 2,81-3,04 (м, 10H), 2,58-2,67 (м, 1H), 2,29-2,45 (м, 5H), 2,15-2,28 (м, 4H), 1,92-2,13 (м, 3H), 1,82 (д, 1H), 1,29-1,41 (м, 2H), 1,00 (д, 3H), 0,91 (д, 6H).

## Приклад 255

4-{4-[(1R)-1-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)етил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували розділенням рацемічної суміші сполуку прикладу 175F методом хіральної ВЕРХ. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,31 (1H, з), 11,25 (1H, з), 8,62 (1H, т), 8,50 (1H, д), 7,68 (1H, дд), 7,53 (2H, д), 7,46 (2H, д), 7,37 (1H, т), 7,24-7,31 (4H, м), 7,17 (1H, д), 7,12 (1H, дд), 7,07 (1H, д), 6,96 (1H, т), 6,69 (1H, дд), 6,42 (1H, д), 6,26 (2H, з), 3,85 (2H, дд), 3,21-3,33 (5H, м), 3,01 (4H, з), 2,29-2,39 (2H, м), 2,15-2,22 (2H, м), 1,83-1,94 (1H, м), 1,57-1,68 (2H, м), 1,22-1,31 (2H, м), 1,17 (3H, д).

## Приклад 256

4-{4-[(1S)-1-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)етил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували розділенням рацемічної суміші сполуку прикладу 175F методом хіральної ВЕРХ. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,31 (1H, з), 11,25 (1H, з), 8,62 (1H, т), 8,50 (1H, д), 7,68 (1H, дд), 7,53 (2H, д), 7,46 (2H, д), 7,37 (1H, т), 7,24-7,31 (4H, м), 7,17 (1H, д), 7,12 (1H, дд), 7,07 (1H, д), 6,96 (1H, т), 6,69 (1H, дд), 6,42 (1H, д), 6,26 (2H, з), 3,85 (2H, дд), 3,21-3,33 (5H, м), 3,01 (4H, з), 2,29-2,39 (2H, м), 2,15-2,22 (2H, м), 1,83-1,94 (1H, м), 1,57-1,68 (2H, м), 1,22-1,31 (2H, м), 1,17 (3H, д).

## Приклад 257

4-(4-{1-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]етил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 175F, замінюючи сполуку прикладу 175E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 253F і сполукою прикладу 7A. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,79 (т, 1H), 8,57 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,37-7,44 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 7,01 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,60 (т, 4H), 3,43 (кв, 2H), 3,01 (с, 4H), 2,63 (д, 1H), 2,33-2,47 (м, 6H), 2,22 (д, 4H), 1,94-2,15 (м, 3H), 1,75-1,86 (м, 3H), 1,32-1,40 (м, 2H), 1,00 (д, 3H), 0,91 (с, 3H), 0,90 (с, 3H).

## Приклад 258

4-(4-{1-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]етил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2H-піран-4-ілпіперидин-4-іл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 175F, замінюючи сполуку прикладу 175E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 253F і сполукою прикладу 173C. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,12 (с, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,32-7,40 (м, 4H), 6,99-7,12 (м, 4H), 6,81 (дд, 1H), 6,60 (дд, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,92 (дд, 2H), 3,72 (с, 1H), 3,26-3,31 (м, 2H), 2,98 (с, 6H), 2,77 (с, 1H), 2,54-2,66 (м, 3H), 2,15-2,30 (м, 4H), 1,94-2,14 (м, 5H), 1,73-1,87 (м, 3H), 1,57-1,68 (м, 2H), 1,44-1,54 (м, 2H), 1,31-1,40 (м, 2H), 1,00 (д, 3H), 0,91 (д, 2H).

## Приклад 259

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(циклогексилметил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

## Приклад 259A

4-(циклогексилметиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін на циклогексилметиламін в прикладі 1F.

## Приклад 259B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(циклогексилметил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 259A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,10 (с, 1H), 8,53 (м, 1H), 8,52 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,31 (дд, 1H), 7,26 (д, 2H), 7,08 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,96 (д, 2H), 6,80 (дд, 1H), 6,58 (дд, 1H), 6,32 (с, 1H), 6,07 (д, 1H), 3,18 (т, 2H), 2,96 (уш.м, 4H), 2,65 (д, 2H), 2,06 (уш.м, 6H), 1,87 (с, 2H), 1,63 (м, 4H), 1,56 (м, 2H), 1,30 (т, 2H), 1,11 (м, 2H), 0,91 (м, 3H), 0,85 (с, 6H).

## Приклад 260

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-(морфолін-4-іламіно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

## Приклад 260A

4-(Морфолінаміно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін морфолін-4-аміном в прикладі 189A.

## Приклад 260В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-{[4-(морфолін-4-іламіно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 26С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 260А в прикладі 1G. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,28 (с, 1Н), 9,25 (д, 1Н), 8,39 (дд, 1Н), 8,18 (д, 1Н), 7,66 (д, 1Н), 7,52-7,56 (м, 2Н), 7,40-7,46 (м, 3Н), 7,09 (дд, 1Н), 7,06 (д, 2Н), 6,73 (дд, 1Н), 6,60 (с, 1Н), 6,54 (д, 1Н), 3,87 (с, 2Н), 3,74 (д, 2Н), 3,00-3,08 (м, 4Н), 2,89 (д, 4Н), 2,76 (с, 2Н), 2,24 (т, 2Н), 2,08-2,15 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

## Приклад 261

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-{[3-нітро-4-{(тетрагідро-2Н-піран-3-ілметил)аміно}феніл]сульфоніл}бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 175F, замінюючи сполуку прикладу 175Е і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 26С і сполукою прикладу 180А, відповідно. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 2Н), 8,45-8,70 (м, 2Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,38-7,42 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,16 (д, 1Н), 7,07 (д, 1Н), 7,03 (д, 2Н), 6,86 (дд, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 3,79 (дд, 1Н), 3,68-3,75 (м, 1Н), 3,23-3,38 (м, 3Н), 3,18 (дд, 1Н), 3,03 (с, 4Н), 2,72 (с, 2Н), 2,07-2,21 (м, 6Н), 1,79-1,96 (м, 4Н), 1,57-1,64 (м, 1Н), 1,41-1,51 (м, 1Н), 1,37 (т, 2Н), 1,22-1,33 (м, 1Н), 0,92 (с, 6Н).

## Приклад 262

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-{[4-(морфолін-4-іламіно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 55В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 260А в прикладі 1G. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 12,45 (с, 1Н), 9,26 (с, 1Н), 9,17 (д, 1Н), 8,27 (дд, 1Н), 8,17 (д, 1Н), 7,61 (д, 1Н), 7,48 (т, 1Н), 7,45 (д, 2Н), 7,39 (д, 1Н), 7,05-7,13 (м, 3Н), 6,71-6,81 (м, 3Н), 6,67 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 3,87 (с, 2Н), 3,61-3,78 (м, 2Н), 2,99-3,08 (м, 4Н), 2,89 (д, 4Н), 2,76 (с, 2Н), 2,25 (т, 2Н), 2,08-2,16 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

## Приклад 263

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-{[3-нітро-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іламіно)феніл]сульфоніл}бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сіль (3S, 4R)-4-аміно-1-бензилпіперидин-3-олу хлористоводневої кислоти на сіль тетрагідро-2Н-піран-4-аміну хлористоводневої кислоти в прикладі 187В. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,15 (с, 2Н), 8,57 (д, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 7,78 (дд, 1Н), 7,49 (д, 1Н), 7,37-7,40 (м, 3Н), 7,32 (д, 2Н), 7,12-7,16 (м, 2Н), 7,22 (д, 2Н), 6,84 (дд, 1Н), 6,64 (дд, 1Н), 6,37 (с, 1Н), 6,13 (д, 1Н), 3,85-3,87 (м, 2Н), 3,45 (т, 2Н), 3,02 (с, 4Н), 2,71 (с, 2Н), 2,11-2,16 (м, 7Н), 1,87-1,93 (м, 4Н), 1,58-1,62 (м, 2Н), 1,36 (т, 2Н), 0,90 (с, 6Н).

## Приклад 264

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-{[4-{[3-метилоксетан-3-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сіль (3S, 4R)-4-аміно-1-бензилпіперидин-3-олу хлористоводневої кислоти на (3-метилоксетан-3-іл)метанамін в прикладі 187В. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,14 (с, 2Н), 8,67 (т, 1Н), 8,58 (д, 1Н), 7,81 (дд, 1Н), 7,49 (д, 1Н), 7,36-7,39 (м, 2Н), 7,32 (д, 2Н), 7,12-7,14 (м, 2Н), 7,02 (д, 2Н), 6,84 (дд, 1Н), 6,63 (дд, 1Н), 6,37 (с, 1Н), 6,13 (д, 1Н), 4,44 (д, 2Н), 4,30 (д, 2Н), 3,55 (д, 2Н), 3,01 (с, 4Н), 2,70 (с, 2Н), 2,11-2,15 (м, 7Н), 1,93 (з 3Н), 1,36 (т, 2Н), 0,90 (с, 6Н).

## Приклад 265

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-{[4-{[4-метоксициклогексил)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сіль (3S, 4R)-4-аміно-1-бензилпіперидин-3-олу хлористоводневої кислоти на 4-метоксициклогексанамін в прикладі 187В. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (с, 2Н), 8,83 (д, 1Н), 8,30 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,50 (д, 1Н), 7,37-7,41 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,10-7,14 (м, 2Н), 7,03 (д, 2Н), 6,85 (дд, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 3,24-3,25 (м, 5Н), 3,03 (с, 4Н), 2,72 (с, 2Н), 2,14-2,17 (м, 8Н), 1,92 (м, 3Н), 1,63-1,65 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

## Приклад 266

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[3-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)пропіл]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187А і 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на 4-(3-амінопропіл)тіоморфолін-

1,1-діоксид в прикладі 189A.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,16 (с, 1H), 8,86 (т, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (м, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,13 (м, 1H), 3,43 (м, 2H), 3,12 (м, 4H), 3,01 (м, 4H), 2,89 (м, 4H), 2,72 (м, 2H), 2,57 (т, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,94 (м, 2H), 1,78 (т, 2H), 1,37 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

5 Приклад 267

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-{[2-(2-оксопіперидин-1-іл)етил]аміно}феніл)сульфоніл]бензамід

10 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187A і 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на 1-(2-аміноетил)піперидин-2-он в прикладі 189A.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,12 (с, 1H), 8,61 (м, 1H), 8,52 (м, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,10 (м, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,81 (м, 1H), 6,61 (д, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,52 (м, 4H), 3,28 (т, 2H), 3,00 (м, 4H), 2,71 (м, 2H), 2,17 (м, 8H), 1,94 (м, 2H), 1,63 (м, 4H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 268

15 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-{[2-(2-оксоімідазолін-1-іл)етил]аміно}феніл)сульфоніл]бензамід

20 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187A і 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на 1-(2-аміноетил)-2-імідазолідон в прикладі 189A.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,17 (с, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,08 (д, 1H), 7,02 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,65 (м, 1H), 6,39 (м, 2H), 6,15 (м, 1H), 3,51 (м, 2H), 3,39 (т, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,21 (т, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,72 (м, 2H), 2,14 (м, 6H), 1,93 (м, 2H), 1,37 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 269

25 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-{[2-піридин-4-ілетил]аміно}феніл)сульфоніл]бензамід

30 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на 4-(2-аміноетил)піридин і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187A в прикладі 189A, за винятком того, що речовину очищали препаративною ВЕРХ на колонці Phenomenex Luna C8(2) 5 мкм 100Å AXIA (30 мм × 75 мм). Використовували градієнт ацетонітрилу і 0,1 % трифтороцтової кислоти у воді при швидкості потоку 50 мл/хвилину (0-0,5 хвилини 10 % ацетонітрилу, 0,5-6,0 хвилин лінійний градієнт 10-100 % ацетонітрилу, 6,0-7,0 хвилин 100 % ацетонітрилу, 7,0-8,0 хвилин лінійний градієнт 100-10 % ацетонітрилу), виділяючи вказану в заголовку сполуку у вигляді біс-солі трифтороцтової кислоти.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,45 (уш.с, 1H), 11,18 (уш.с, 1H), 8,77 (д, 2H), 8,61 (т, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,84 (д, 2H), 7,54 (д, 1H), 7,43-7,37 (м, 4H), 7,22 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,08 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,38 (т, 1H), 6,22 (д, 1H), 3,77 (кв, 2H), 3,68-3,54 (м, 4H), 3,27 (м, 2H), 3,16 (т, 2H), 3,00 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 2,01 (д, 2H), 1,45 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 270

40 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-морфолін-4-іл-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

45 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187A і 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на морфолін в прикладі 189A, за винятком того, що сиру речовину очищали препаративною ВЕРХ з використанням колонки C18, 250 мм × 50 мм, 10 мкм, і елюючи з градієнтом 20-100 % ацетонітрилу vs. 0,1 % трифтороцтової кислоти у воді, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді трифторацетатної солі. Дану сіль розчиняли в хлористому метилені (6 мл) і промивали 50 % водним  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,17 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,24 (д, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,02 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,69 (т, 4H), 3,13 (т, 4H), 3,03 (уш.с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,19 (уш.с, 4H), 2,14 (уш.т, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 271

55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-(4-метоксіпіперидин-1-іл)-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

60 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187A і 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на 4-метоксіпіперидин в прикладі 189A, за винятком того, що сиру речовину очищали препаративною ВЕРХ з використанням колонки C18, 250 мм × 50 мм, 10 мкм, і елюючи з градієнтом 20-100 %  $\text{CH}_3\text{CN}$  vs. 0,1 % трифтороцтової кислоти у воді, отримуючи продукт у вигляді трифторацетатної солі. Дану сіль розчиняли в хлористому метилені (6 мл) і промивали 50 % водним  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар



сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,17 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,22 (д, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,86 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,42 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,25 (м, 2H), 3,00 (м, 6H), 2,73 (с, 2H), 2,18 (уш.с, 4H), 2,13 (уш.т, 2H), 1,94 (с, 2H), 1,91 (м, 2H), 1,56 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Приклад 272

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5-піролідин-1-ілциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи морфолін піролідином в прикладі 249G.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,04 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,42 (м, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,32 (м, 2H), 7,09 (д, 2H), 7,00 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,76 (д, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,32 (д, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,83 (м, 3H), 3,06 (м, 15H), 2,23 (м, 6H), 1,84 (м, 6H), 1,62 (м, 4H), 1,24 (м, 3H).

#### Приклад 273

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[[2-(3-оксопіперазин-1-іл)етил]аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

#### Приклад 273A

3-нітро-4-[2-(3-оксопіперазин-1-іл)етиламіно]бензолсульфонамід

4-(2-аміноетил)піперазин-2-он (5,51 г) і триетиламін (9,07 мл, 6,59 г) додавали до 1,4-діоксану (100 мл), N, N-диметилацетаміду (20 мл) і воді (10 мл) і перемішували до розчинення. Додавали 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід (7,00 г) і нагрівали суміш при 90 °C протягом 16 годин. Суміш охолоджували і видаляли розчинник у вакуумі. Сиру речовину очищали перекристалізацією з 20 % метанолу в хлористому метилені з подальшим промиванням перекристалізованої твердої речовини 10 % метанолом в хлористому метилені, після чого йшло промивання 100 % хлористим метиленом.

#### Приклад 273B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[[2-(3-оксопіперазин-1-іл)етил]аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 26C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 273A в прикладі 1G.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,15 (уш.с, 1H), 8,73 (т, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,76 (уш.с, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,06-7,01 (м, 3H), 6,85 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,38 (т, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,48 (кв, 2H), 3,17 (м, 2H), 3,04 (м, 6H), 2,72 (уш.с, 2H), 2,70-2,62 (м, 2H), 2,16 (м, 8H), 1,95 (уш.с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Приклад 274

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-1,1'-дифеніл-2-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({4-[(4-метилпіперазин-1-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 125D і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 174A в прикладі 177.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,62 (с, 1H), 11,33 (с, 1H), 9,55 (д, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,74 (дд, 30 1H), 7,55 (м, 5H), 7,35 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,19 (дд, 2H), 6,96 (м, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,33 (м, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,37 (м, 2H), 3,53 (м, 8H), 3,30 (м, 8H), 3,23 (м, 4H), 2,90 (с, 6H), 2,84 (с, 3H).

#### Приклад 275

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-[(1,1-діоксидотетрагідротієн-3-іл)метил]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187A і 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на гідрохлорид (1,1-діоксидотетрагідротієн-3-іл)метиламін в прикладі 189A.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,17 (с, 1H), 8,72 (т, 1H), 8,59 (д, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,16 (м, 2H), 7,03 (д, 2H), 6,86 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,55 (т, 2H), 3,28 (м, 1H), 3,23 (м, 1H), 3,05 (м, 5H), 2,91 (м, 1H), 2,74 (м, 3H), 2,27 (м, 1H), 2,15 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,86 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,91 (с, 6H).

#### Приклад 276

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-[(1,1-діоксидотетрагідротієн-3-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187A і 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на 1,1-діоксидотетрагідротієн-3-іламін в прикладі 189A.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ ) (11,20 (уш.с, 1H), 11,15 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,19 (д, 1H), 7,14 (м, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,63 (м, 1H), 3,64

(м, 1H), 3,37 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 3,03 (м, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,57 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 2,15 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,91 (с, 6H).

Приклад 277

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-{[4-{(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно}-3-(трифторметил)феніл]сульфоніл}бензамід

Приклад 277A

4-((Тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)-3-(трифторметил)бензолсульфонамід

Суміш 4-фтор-3-(трифторметил)бензолсульфонаміду (1,056 г), (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанаміну (0,5 г) і N, N-діізопропілетиламіну (1,68 г) в розчині безводного диметилсульфоксиду (15 мл) нагрівали при 90 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли етилацетатом. Органічну фазу промивали водою, насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 277B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-{[4-{(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно}-3-(трифторметил)феніл]сульфоніл}бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 277A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,22 (с, 1H), 11,20 (с, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,41 (м, 4H), 7,20 (м, 1H), 7,08 (д, 2H), 6,88 (м, 2H), 6,70 (дд, 1H), 6,58 (м, 1H), 6,42 (м, 1H), 6,19 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,56 (м, 4H), 3,25 (м, 4H), 3,15 (м, 2H), 2,99 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 2,02 (м, 2H), 1,84 (м, 1H), 1,57 (м, 2H), 1,44 (м, 2H), 1,19 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 278

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-[2-(1,3-діоксолан-2-іл)етил]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Суміш сполуки прикладу 187A (0,079 г), дициклогексил(2',6'-диметоксидифеніл-2-іл)фосфіну (0,016 г) і ацетату паладію (0,0045 г) в тетрагідрофурані (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. До даної суміші додавали бромід (2-(1,3-діоксолан-2-іл)етил)цинку(II) (0,6 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Розчинник видаляли, а залишок очищали препаративною ВЕРХ із оберненими фазами. Необхідні фракції об'єднували і частково видаляли органічний розчинник. Отриману суміш обробляли насиченим водним NaHCO<sub>3</sub>, екстрагували етилацетатом, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,14 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,55 (уш.с., 1H), 7,52 (д, 1H), 7,33-7,39 (м, 4H), 7,08 (уш.с, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,83 (дд, 1H), 6,62 (д, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,85 (т, 1H), 3,87-3,89 (м, 2H), 3,76-3,79 (м, 2H), 3,04 (с, 4H), 2,91-2,94 (м, 2H), 2,11-2,15 (м, 4H), 1,88-1,91 (с, 4H), 1,39 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 279

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-{[3-нітро-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)феніл]сульфоніл}бензамід

Приклад 279A

3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)бензолсульфонамід

(Тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанол (2,0 г) в тетрагідрофурані (20 мл) обробляли 60 % NaN (1,377 г). Суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. До даної суміші додавали порціями 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (2,84 г). Реакційну суміш перемішували ще протягом 2 годин. Суміш виливали у воду, нейтралізовували 10 % HCl і три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 20 %-60 % етилацетату в гексанах.

Приклад 279B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-{[3-нітро-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)феніл]сульфоніл}бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 279A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,05 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,38-7,41 (м, 3H), 7,34 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,08 (д, 2H), 3,88 (дд, 2H), 3,04 (с, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,12-2,22 (м, 4H), 1,95 (уш.с, 2H), 1,64 (дд, 2H), 1,36-1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 280

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-{[3-нітро-4-{[2-(3-оксопіперазин-1-іл)етил]аміно}феніл]сульфоніл}бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 55В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 273А в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,24 (уш.с, 1H), 8,72 (т, 1H), 8,51 (д, 1H), 7,76 (уш.с, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,28 (т, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,97 (т, 2H), 6,70 (дд, 1H), 6,43 (д, 1H), 6,28-6,23 (м, 2H), 3,48 (кв, 2H), 3,17 (м, 2H), 3,04 (м, 6H), 2,70 (уш.с, 2H), 2,68-2,63 (м, 2H), 2,16 (м, 8H), 1,95 (уш.с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Приклад 281

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(1-метил-5-оксопіролідин-3-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187А і 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на гідрохлорид 4-аміно-1-метилпіролідин-2-ону в прикладі 189А, за винятком того, що сирий продукт очищали препаративною ВЕРХ з використанням колонки С18, 250 мм × 50 мм, 10 мкм, і елюючи з градієнтом 20-100 % CH<sub>3</sub>CN vs. 0,1 % трифтороцтової кислоти у воді, отримуючи продукт у вигляді трифторацетатної солі. Дану сіль розчиняли в хлористому метилені (6 мл) і промивали 50 % водним NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,14 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,34 (уш.д, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,11 (с, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,83 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,45 (м, 1H), 3,80 (дд, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,02 (уш.с, 4H), 2,81 (дд, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,71 (с, 2H), 2,40 (дд, 1H), 2,15 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Приклад 282

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(1-метил-6-оксопіперидин-3-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187А і 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на гідрохлорид 5-аміно-1-метилпіперидин-2-ону в прикладі 189А, за винятком того, що сирий продукт очищали препаративною ВЕРХ з використанням колонки С18, 250 мм × 50 мм, 10 мкм, і елюючи з градієнтом 20-100 % CH<sub>3</sub>CN vs. 0,1 % трифтороцтової кислоти у воді, отримуючи продукт у вигляді трифторацетатної солі. Дану сіль розчиняли в хлористому метилені (6 мл) і промивали 50 % водним NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,31 (уш.д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,25 (д, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,22 (м, 1H), 3,57 (дд, 1H), 3,02 (уш.с, 4H), 2,84 (м, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,72 (с, 2H), 2,36 (м, 2H), 2,16 (м, 6H), 2,05 (м, 2H), 1,94 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Приклад 283

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-(піперидин-1-іламіно)феніл}сульфоніл)бензамід

#### Приклад 283А

3-нітро-4-(піперидин-1-іламіно)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанамін піперидин-1-аміном в прикладі 1F.

#### Приклад 283В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-(піперидин-1-іламіно)феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 283А і сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 55В в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,27 (уш.с, 1H), 11,33 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,52 (т, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,29 (т, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,97 (т, 1H), 6,71 (дд, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,28 (м, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,78 (м, 6H), 2,17 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,67 (м, 6H), 1,38 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

#### Приклад 284

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-(піперидин-1-іламіно)феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 283А в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,28 (с, 1H), 11,11 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,35 (м, 4H), 7,07 (м, 3H), 6,82 (м, 1H), 6,60 (м, 1H), 6,36 (м, 1H), 6,14 (м, 1H), 2,99 (м, 4H), 2,75 (м, 6H), 2,16 (м, 6H), 1,99 (м, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,64 (м, 4H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

## Приклад 285

4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-1-метил-1Н-піразол-5-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-[[3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл]сульфоніл)бензамід

## Приклад 285А

5 4-(4-хлорфеніл)-1-метил-1Н-піразол-5-карбальдегід

4-Бром-1-метил-1Н-піразол-5-карбальдегід (0,500 г), 4-хлорфенілборонову кислоту (0,455 г), бромід тетрабутиламонію (0,853 г), карбонат калію (0,914 г) і ацетат паладію (0,030 г) перемішували разом в 5 мл води і нагрівали до 45 °С. Після перемішування протягом 2,5 годин реакційну суміш розбавляли етилацетатом (75 мл) і промивали водою (25 мл), насиченим розчином солі (50 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, отримуючи сиру речовину. Тверду речовину хроматографували на силікагелі (SF40-80), елюючи з використанням градієнта від 5 % до 25 % суміші етилацетат/гексани протягом 30 хвилин.

## Приклад 285В

15 Метил 2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-1-метил-1Н-піразол-5-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 285А і трет-бутилу піперазин-1-карбоксилат метил 2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(піперазин-1-іл)бензоатом в прикладі 1А.

## Приклад 285С

20 2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-1-метил-1Н-піразол-5-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 285В в прикладі 1Е.

## Приклад 285D

25 2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-1-метил-1Н-піразол-5-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метиламіно)фенілсульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 285С в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,30 (с, 1H), 8,85 (д, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,12 (дд, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,36-7,22 (м, 6H), 6,97 (дд, 1H), 6,87 (д, 1H), 6,53 (д, 2H), 6,08 (с, 1H), 4,08-3,98 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,55 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,33-3,19 (м, 2H), 3,08 (с, 4H), 2,38 (с, 4H), 1,98 (д, 1H), 1,72 (с, 2H), 1,52-1,33 (м, 2H).

## Приклад 286

ілокси)-N-([4-([3-метилоксетан-3-іл)метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

35 Приклад 286А

4-((3-метилоксетан-3-іл)метокси)-3-нітробезолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанол на (3-метилоксетан-3-іл)метанол в прикладі 279А.

## Приклад 286В

40 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-([3-метилоксетан-3-іл)метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 286А в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,08 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,92 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,34 (м, 3H), 7,25 (м, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,91 (м, 1H), 6,76 (м, 1H), 6,59 (м, 1H), 6,35 (м, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,13 (м, 2H), 2,98 (м, 4H), 2,72 (м, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,94 (м, 2H), 1,36 (м, 5H), 0,93 (с, 6H).

## Приклад 287

ілокси)-N-([3-нітро-4-([1-оксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)метил]аміно)феніл]сульфоніл]бензамід

50 Приклад 287А

3-нітро-4-((тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін на гідрохлорид (тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)метанаміну в прикладі 1F.

55 Приклад 287В

3-нітро-4-((1-оксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

Сполуку прикладу 287А (150 мг) суспендували в метанолі (5 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, після чого додавали Охоне® (220 мг у воді (3 мл)). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Осад відфільтровували і промивали

розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  і водою. Тверду речовину сушили у вакуумній печі протягом ночі і використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Приклад 287C

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-([3-нітро-4-([1-оксидотетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно)феніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 287B в прикладі 177.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,17 (с, 1H), 8,69 (т, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,15 (м, 2H), 7,03 (д, 2H), 6,86 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,13 (м, 1H), 3,38 (м, 4H), 3,05 (м, 6H), 2,73 (м, 2H), 2,11 (м, 8H), 1,95 (м, 3H), 1,67 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,90 (с, 6H).

Приклад 288

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-([3-нітро-4-([1,3-тіазол-5-ілметил]аміно)феніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сіль (3S, 4R)-4-аміно-1-бензилпіперидин-3-олу хлористоводневої кислоти на тіазол-5-ілметанамін в прикладі 187B.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,18 (с, 2H), 9,13 (т, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,39-7,42 (, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 4,91 (д, 2H), 3,03 (с, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,12-2,18 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 289

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-([3-нітро-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)феніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 279A і сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 55B в прикладі 177.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,25 (с, 1H), 8,21 (д, J=2,14 Гц, 1H), 7,95 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,33-7,38 (м, 3H), 7,28 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,97 (т, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,27-6,29 (м, 2H), 4,08 (д, 2H), 3,88 (дд, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,80 (с, 2H), 2,24 (уш.с, 2H), 2,12-2,16 (м, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,65 (дд, 2H), 1,37-1,40 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 290

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-([3-нітро-4-([тетрагідро-2H-піран-4-ілметил]аміно)феніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 290A

2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-енкарбальдегід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 253B, замінюючи сполуку прикладу 253A сполукою прикладу 19C.

Приклад 290B

Трет-бутил 4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 1A, замінюючи сполуку прикладу 27C сполукою прикладу 290A.

Приклад 290C

1-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 1B, замінюючи сполуку прикладу 1A сполукою прикладу 290B.

Приклад 290D

Етил 2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 20D, замінюючи сполуку прикладу 20A і сполуку прикладу 20C сполукою прикладу 26A і сполукою прикладу 290C, відповідно.

Приклад 290E

2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 1E, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 290D.

Приклад 290F

2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)феніл)сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 175F, замінюючи сполуку прикладу 175E сполукою прикладу 290E.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,17 (с,

2H), 8,62 (т, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,38-7,43 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,07 (д, 3H), 6,86 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,23-3,31 (м, 4H), 3,02 (с, 4H), 2,68 (с, 2H), 2,17 (д, 6H), 1,85-1,95 (м, 3H), 1,61 (д, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,20-1,30 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

5 Приклад 291

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-[(2-тетрагідро-2H-піран-4-ілетил)аміно]феніл)сульфоніл]бензамід

Приклад 291A

3-нітро-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етиламіно)бензолсульфонамід

10 Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 1F, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін на 2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етанамін.

Приклад 291B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-[(2-тетрагідро-2H-піран-4-ілетил)аміно]феніл)сульфоніл]бензамід

15 Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 175F, замінюючи сполуку прикладу 175E і сполуку прикладу 1A сполукою прикладу 26C і сполукою прикладу 291A, відповідно. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (с, 2H), 8,57 (д, 1H), 8,53 (т, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,37-7,42 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,01-7,05 (м, 3H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,41 (кв, 2H), 3,23-3,30 (м, 2H), 3,02 (с, 4H), 2,71 (с, 2H), 2,08-2,21 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,52-1,67 (м, 5H), 1,37 (т, 2H), 1,14-1,25 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 292

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-[(3-нітро-4-[(2-(трифторметоксі)етил)аміно]феніл)сульфоніл]бензамід

25 Приклад 292A

3-нітро-4-(2-(трифторметоксі)етиламіно)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанамін на піперидин-1-амін в прикладі 1F.

Приклад 292B

30 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-[(3-нітро-4-[(2-(трифторметоксі)етил)аміно]феніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 292A і сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 55B в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,07 (с, 1H), 8,36 (м, 2H), 7,72 (дд, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,19 (м, 1H), 7,05 (м, 3H), 6,91 (м, 2H), 6,59 (д, 1H), 6,21 (м, 3H), 4,28 (т, 2H), 3,72 (кв, 2H), 2,94 (м, 4H), 2,71 (с, 2H), 2,15 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 293

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксіетоксі)етил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

40 Приклад 293A

4-(2-(2-метоксіетоксі)етиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанамін на 2-(2-метоксіетоксі)етанамін в прикладі 1F.

Приклад 293B

45 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксіетоксі)етил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 293A і сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 55B в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,28 (с, 1H), 11,23 (с, 1H), 8,59 (м, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,28 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,05 (м, 3H), 6,96 (т, 1H), 6,71 (дд, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,26 (м, 2H), 3,67 (т, 2H), 3,56 (м, 4H), 3,45 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,04 (м, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 294

55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-[(4-{[3-(метилсульфоніл)пропіл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Приклад 294A

4-(3-(Метилтіо)пропіламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін на 3-(метилтіо)пропан-1-амін в прикладі 1F.

60 Приклад 294B

## 4-(3-(Метилсульфоніл)пропіламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку прикладу 294А (150 мг) суспендували в безводному хлористому метилені (5 мл) і додавали при 0 °С мета-хлорпероксибензойну кислоту (848 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Каламутну суспензію фільтрували. Осад промивали водним розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і водою. Тверду речовину сушили і використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

## Приклад 294С

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-{[4-{[3-(метилсульфоніл)пропіл]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 55В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 294В в прикладі 177.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,25 (м, 1Н), 8,65 (т, 1Н), 8,51 (д, 1Н), 7,69 (дд, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,28 (м, 1Н), 7,18 (м, 1Н), 7,05 (м, 3Н), 6,97 (м, 1Н), 6,70 (дд, 1Н), 6,42 (д, 1Н), 6,26 (м, 2Н), 3,55 (м, 2Н), 3,23 (т, 2Н), 3,05 (т, 4Н), 2,98 (с, 3Н), 2,76 (м, 2Н), 2,18 (м, 6Н), 2,02 (м, 2Н), 1,96 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

## Приклад 295

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[3-(1,1-діоксидтіоморфолін-4-іл)пропіл]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід сполукою прикладу 337А і 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін 4-(3-амінопропіл)тіоморфолін-1,1-діоксидом в прикладі 189А.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,23 (с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 8,48 (д, 1Н), 7,72 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,26 (т, 1Н), 7,15 (д, 1Н), 6,99 (м, 4Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,40 (д, 1Н), 6,24 (м, 2Н), 3,42 (кв, 2Н), 3,11 (м, 4Н), 3,01 (м, 4Н), 2,90 (м, 4Н), 2,72 (м, 2Н), 2,56 (т, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (м, 2Н), 1,78 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

## Приклад 296

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-{[3-нітро-4-(2-тетрагідро-2Н-піран-4-ілетил)феніл]сульфоніл}бензамід

## Приклад 296А

Бромід (2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)цинку(II)

Круглодонну колбу на 25 мл сушили при 120°C протягом 6 годин. Її охолоджували в потоці сухого  $\text{N}_2$ . У дану колбу вміщували цинк (0,508 г). Колбу нагрівали при 70 °С у високому вакуумі протягом 30 хвилин. Після повторного заповнення  $\text{N}_2$  додавали йод (0,033 г) і N, N-диметилацетамід (5,2 мл) і отриману суміш перемішували до знебарвлення червоного забарвлення йоду. Потім до вказаної вище суміші додавали 4-(2-брометил)тетрагідро-2Н-піран (1,0 г) за допомогою шприца. Реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 12 годин при 70 °С. Після охолодження реакційну суміш безпосередньо використовували на наступній стадії.

## Приклад 296В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-{[3-нітро-4-(2-тетрагідро-2Н-піран-4-ілетил)феніл]сульфоніл}бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи бромід (2-(1,3-діоксолан-2-іл)етил)цинку(II) сполукою прикладу 296А в прикладі 278.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,15 (с, 2Н), 8,38 (д, 1Н), 8,01 (д, 1Н), 7,57 (д, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,38-7,40 (м, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,12 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,82 (дд, 1Н), 6,64 (дд, 1Н), 6,38 (с, 1Н), 6,16 (д, 1Н), 3,83 (дд, 2Н), 3,24-3,29 (м, 4Н), 3,06 (с, 4Н), 2,83-2,86 (м, 3Н), 2,27 (уш.с, 2Н), 2,12-2,14 (м, 4Н), 1,96 (с, 2Н), 1,95 (с, 2Н), 1,46-1,62 (м, 6Н), 1,37-1,40 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

## Приклад 297

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-(1,4-діоксан-2-ілметокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

## Приклад 297А

4-((1,4-діоксан-2-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

(1,4-діоксан-2-іл)метанол (380 мг) в тетрагідрофурані (30 мл) обробляли гібридом натрію (60 %) (245 мг) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували на бані з льодом і додавали 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (675 мг). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і додавали наступну порцію гібриду натрію (60 %, 245 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі і гасили крижаною водою (3 мл). Каламутну суміш фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок розтирали з метанолом, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

## Приклад 297В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-(1,4-діоксан-2-ілметокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 175F, замінюючи сполуку прикладу 175E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 26C і сполукою прикладу 297A, відповідно. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (с, 2H), 8,39 (д, 1H), 8,06 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,38-7,43 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,20-4,28 (м, 2H), 3,85-3,91 (м, 1H), 3,82 (дд, 1H), 3,74-3,78 (м, 1H), 3,59-3,69 (м, 2H), 3,40-3,51 (м, 2H), 3,05 (с, 4H), 2,78 (с, 2H), 2,23 (с, 4H), 2,14 (с, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 298

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-([2-(2-метоксіетокси)етил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 293A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 1H), 11,15 (с, 1H), 8,59 (м, 2H), 7,80 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,36 (м, 4H), 7,15 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,67 (т, 2H), 3,56 (м, 4H), 3,44 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,03 (м, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 299

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1,1-діоксидотетрагідротієн-3-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід сполукою прикладу 337A і 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін 1,1-діоксидотетрагідротієн-3-іламіном в прикладі 189A. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,35 (с, 1H), 11,23 (с, 1H), 8,49 (м, 2H), 7,78 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,27 (м, 1H), 7,16 (м, 2H), 7,04 (д, 1H), 6,97 (м, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,26 (м, 2H), 4,63 (м, 1H), 3,64 (дд, 1H), 3,37 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 3,05 (м, 4H), 2,74 (м, 2H), 2,58 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 300

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([3-нітро-4-([2-(трифторметокси)етил]аміно)феніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 292A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (м, 2H), 8,64 (т, 1H), 8,59 (д, 1H), 7,84 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,16 (м, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,31 (т, 2H), 3,78 (кв, 2H), 3,04 (м, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,17 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 301

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід

Приклад 301A

3-нітро-4-((1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 294A сполукою прикладу 287A в прикладі 294B.

Приклад 301B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 55B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 301A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,26 (с, 1H), 8,68 (т, 1H), 8,51 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,29 (м, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,99 (м, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,46 (д, 1H), 6,26 (м, 2H), 3,38 (т, 2H), 3,09 (м, 8H), 2,75 (м, 2H), 2,16 (м, 6H), 2,07 (м, 2H), 1,95 (м, 3H), 1,70 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,91 (с, 6H).

Приклад 302

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([2,2-дифторетил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Приклад 302A

4-(2,2-дифторетиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідро-2н-піран-4-іл)метанамін 2,2-дифторетанаміном в прикладі 1F.



## Приклад 302В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([2,2-дифторетил)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 302А в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,22 (с, 1Н), 11,05 (с, 1Н), 8,46 (м, 2Н), 7,76 (м, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,33 (м, 4Н), 7,05 (м, 4Н), 6,76 (м, 1Н), 6,57 (д, 1Н), 6,34 (м, 1Н), 6,14 (м, 1Н), 3,89 (м, 2Н), 2,97 (м, 4Н), 2,71 (с, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

## Приклад 303

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-([4-([тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 55В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 163А в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,28 (м, 1Н), 8,13 (д, 1Н), 7,78 (дд, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,29 (м, 2Н), 7,20 (д, 1Н), 7,01 (м, 4Н), 6,70 (дд, 1Н), 6,45 (д, 1Н), 6,27 (м, 2Н), 3,85 (дд, 2Н), 3,26 (т, 4Н), 3,05 (м, 4Н), 2,75 (м, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (м, 2Н), 1,84 (м, 1Н), 1,55 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 1,23 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

## Приклад 304

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-([тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 163А в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,46 (с, 1Н), 11,20 (с, 1Н), 9,23 (с, 1Н), 8,19 (д, 1Н), 7,90 (дд, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,41 (м, 4Н), 7,33 (м, 1Н), 7,17 (д, 1Н), 6,86 (дд, 1Н), 6,70 (дд, 1Н), 6,41 (м, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 3,84 (дд, 2Н), 3,57 (м, 4Н), 3,26 (м, 6Н), 3,00 (м, 2Н), 2,74 (с, 2Н), 2,18 (с, 2Н), 2,01 (с, 2Н), 1,83 (м, 1Н), 1,54 (м, 2Н), 1,45 (т, 2Н), 1,23 (м, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

## Приклад 305

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4,4-дифторциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сіль (3S, 4R)-4-аміно-1-бензилпіперидин-3-олу хлористоводневої кислоти на сіль 4,4-дифторциклогексанаміну хлористоводневої кислоти в прикладі 187В. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (с, 2Н), 8,59 (д, 1Н), 8,25 (д, 1Н), 7,84 (дд, 1Н), 7,50 (д, 2Н), 7,39-7,41 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,15-7,18 (м, 2Н), 7,03 (д, 2Н), 6,85 (дд, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 3,86 (д, 1Н), 3,04 (с, 4Н), 2,74 (с, 2Н), 1,95-2,18 (м, 14Н), 1,69-1,73 (м, 2Н), 1,38 (д, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

## Приклад 306

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід

## Приклад 306А

1,6-діоксаспіро[2,5]октан-2-карбоніл

Суміш дигідро-2Н-піран-4(3Н)-ону (10,0 г) і 2-хлорацетонітрилу (7,55 г) в трет-бутанолі (10 мл) обробляли 1,0 N трет-бутилатом калію (100 мл) по краплях протягом 20 хвилин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Її розбавляли водою (10 мл) і 10 % HCl (20 мл). Реакційну суміш концентрували до однієї третини її первинного об'єму і чотири рази екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 20-40 % етилацетату в гексанах, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

## Приклад 306В

2-(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-гідроксіяцетонітрил

Сполуку прикладу 306А (11,5 г) розчиняли в хлористому метилені (40 мл) в поліпропіленовій пляшці. Пляшку охолоджували до 0 °С. До даної суміші повільно додавали 70 % фтороводень-піридин (10,31 мл). Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 3 годин і перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (200 мл) і виливали в насичений водний NaHCO<sub>3</sub>. Обережно використовували додаткову кількість твердого NaHCO<sub>3</sub> для нейтралізації суміші, поки не припинилося утворення пухирців. Органічний шар відділяли, а водний шар три рази екстрагували додатковою кількістю етилацетату (кожний по 150 мл). Об'єднані органічні шари промивали 1 % HCl, насиченим

розчином солі, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували, отримуючи необхідну сполуку, яку безпосередньо використовували в наступній реакції.

Приклад 306C

(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метанол

- 5 Сполуку прикладу 306B (11,78 г) в 2-пропанолі (150 мл) і воді (37,5 мл) охолоджували до 0 °C. Суміш перемішували і залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили ацетоном і перемішували ще протягом 1 години. Прозору рідину відділяли від твердої речовини декантуванням. Для промивання твердої речовини використовували додаткову кількість етилацетату і його декантували. Об'єднаний органічний розчин концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 20-40 % етилацетату в гексані, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 306D

4-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

- 15 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанол сполукою прикладу 306C в прикладі 279A.

Приклад 306E

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)-3-нітрофенілсульфоніл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

- 20 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 306D і сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 55B в прикладі 177.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,24 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,98 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,42 (д, 1H), 30 7,34 (д, 2H), 7,28 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,97 (т, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,26-6,28 (м, 2H), 4,38 (д, 2H), 3,76-3,80 (м, 2H), 3,57-3,62 (м, 2H), 3,06 (с, 4H), 2,80 (с, 2H), 2,24 (уш.с, 2H), 2,15-2,25 (м, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,82-1,89 (м, 4H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

- 25 Приклад 307

4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-([3-нітро-4-([тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 307A

4-(4-хлорфеніл)-2-фтор-5-метилпіридин

- 30 Суміш 2-фтор-4-йод-5-метилпіридину (1,9 г), 4-хлорфенілборонової кислоти (1,504 г), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,463 г) і карбонату натрію (2,55 г) в етанолі (20 мл), воді (10 мл) і толуолі (10 мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар відділяли, а водні шари три рази екстрагували додатковою кількістю етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 5 % суміші етилацетату в гексані, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 307B

5-(бромметил)-4-(4-хлорфеніл)-2-фторпіридин

- 40 Суміш сполуки прикладу 307A (1,2 г), N-бромсукциніміду (1,06 г) і AIBN (азобісізобутиронітрил) (0,178 г) в  $\text{CCl}_4$  (30 мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Після охолодження тверду речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували і вносили на колонку з силікагелем, елюючи 3 % сумішшю етилацетату в гексанах, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

- 45 Приклад 307C

Трет-бутил 4-((4-(4-хлорфеніл)-6-фторпіридин-3-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат

- Суміш сполуки прикладу 307B (1,24 г), трет-бутил піперазин-1-карбоксилату (0,768 г) і карбонату калію (0,570 г) в N, N-диметилформаміді (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар відділяли, а водний шар три рази екстрагували додатковою кількістю етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 10 % суміші етилацетату в гексанах, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

- 55 Приклад 307D

Трет-бутил

4-((4-(4-хлорфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат

- 60 Суміш сполуки прикладу 307C (1,6 г) і 5 %  $\text{HCl}$  (20 мл) в тетрагідрофурані (20 мл) нагрівали при 80 °C протягом ночі. Розчинник видаляли досуха. Тверду речовину повторно розчиняли і додавали до тетрагідрофурану (50 мл). До даної суміші додавали  $\text{BOC}_2\text{O}$  (ди-трет-

бутилдикарбонат) (1,118 г), триетиламін (0,72 мл) і 4-диметиламінопіридин (1,4 г). Розчинник видаляли, а залишок розподіляли між водою і етилацетатом. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Органічні шари сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, елюючи 20-100 % сумішшю ацетонітрил/вода з 0,1 %

5 трифтороцтовою кислотою, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 307Е

Трет-бутил 4-((4-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат

10 Сполуку прикладу 307D (0,404 г) в N, N-диметилформаміді (5 мл) обробляли 60 % гібридом натрію (0,24 г) при кімнатній температурі. До даної суміші додавали 2-йодпропан (0,204 г). Суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар відділяли, а водні шари три рази екстрагували додатковою кількістю етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на

15 силікагелі з використанням 10 % суміші етилацетату в гексанах, отримуючи сполуку прикладу 307Е і сполуку прикладу 307F.

Приклад 307F

Трет-бутил 4-((4-(4-хлорфеніл)-6-ізопропоксипіридин-3-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат

Дану сполуку виділяли як побічний продукт при отриманні сполуку прикладу 307Е.

20 Приклад 307G

4-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-5-(піперазин-1-ілметил)піридин-2(1H)-он

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1A сполукою прикладу 307Е в прикладі 1B.

Приклад 307H

25 Етил 2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 20C сполукою прикладу 307G і сполуку прикладу 20A сполукою прикладу 26A в прикладі 20D.

Приклад 307I

30 2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 307H в прикладі 1E.

Приклад 307J

35 4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-([3-нітро-4-([тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 307I в прикладі 177. Я ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,07 (с, 1H), 8,62 (т, 1H), 8,59 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52-7,53 (м, J 3H), 7,38-7,45 (м, 4H), 7,15 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,87 (дд, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 6,17 (д, 1H), 5,01-5,06 (м, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,24-3,31 (м, 6H), 3,09 (с, 2H), 3,00 (с, 4H), 2,26 (м, 4H), 2,09 (м, 2H), 1,60-1,63 (м, 2H), 1,30 (д, 6H).

Приклад 308

45 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-([4-([4-([тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]карбоніл)феніл)сульфоніл]бензамід

Приклад 308A

4-Сульфамойл-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)бензамід

50 4-Сульфамойлбензойну кислоту (201 мг), (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанамін (144 мг), гідрат 1-гідроксибензотриазолу (230 мг) і гідрохлорид 1-етил-3-[3-(диметиламіно)пропіл]карбодііміду (288 мг) з'єднували в ацетонітрилі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Тверду речовину відфільтровували і концентрували реакційну суміш. Сиру речовину очищали флеш-хроматографією, елюючи з градієнтом від 2 % суміші метанол/хлористий метилен до 10 % суміші метанол/хлористий метилен.

Приклад 308B

55 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-([4-([4-([тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]карбоніл)феніл)сульфоніл]бензамід

60 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 308A і сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 26C в прикладі 1G.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,19 (с, 1H), 8,57 (т, 1H), 7,94 (м, 4H), 7,48 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,21 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,88 (дд, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,42 (т, 1H), 6,13 (д,

1Н), 3,84 (дд, 2Н), 3,26 (м, 2Н), 3,16 (т, 2Н), 3,03 (уш.с, 4Н), 2,74 (уш.с, 2Н), 2,15 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,79 (м, 1Н), 1,59 (д, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 1,19 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 309

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-((4-[[2-метоксиетил]аміно]-3-[[трифторметил]сульфоніл]феніл]сульфоніл)бензамід

Приклад 309А

4-(2-метоксиетиламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід сполукою прикладу 159С і (тетрагідропіран-4-іл)метиламін 2-метоксиетиламіном в прикладі 1F.

10 Приклад 309В

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-((4-[[2-метоксиетил]аміно]-3-[[трифторметил]сульфоніл]феніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 55В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 309А в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,26 (с, 1Н), 8,13 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,29 (т, 1Н), 7,24 (м, 1Н), 7,19 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,99 (м, 3Н), 6,70 (дд, 1Н), 6,44 (д, 1Н), 6,27 (м, 2Н), 3,52 (м, 4Н), 3,28 (с, 3Н), 3,05 (м, 4Н), 2,75 (с, 2Н), 2,17 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 310

20 Транс-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[4-гідроксициклогексил]метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Приклад 310А

4-(Амінометил)циклогексанол

25 Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 311А, замінюючи (4-метоксифеніл)метанамін на (4-гідроксифеніл)метанамін.

Приклад 310В

2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-(4-хлор-3-нітрофенілсульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)бензамід

30 Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 1G, замінюючи сполуку прикладу 1E і сполуку прикладу 1F на сполуку прикладу 26С і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід.

Приклад 310С

Транс-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[4-гідроксициклогексил]метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

35 Суміш сполуки прикладу 310В (100 мг), триетиламіну (0,2 мл) і сполуку прикладу 310А (35 мг) в діоксані (5 мл) нагрівали при 100 °С протягом 20 годин і концентрували. Залишок очищали ОФ-ВЕРХ (10-70 %) ацетонітрилу в 0,1 % суміші трифтороцтової кислоти у воді/70 хвилин), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді солі трифтороцтової кислоти. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,40 (с, 1Н), 11,18 (с, 1Н), 9,20 (с, 1Н), 8,60 (т, 1Н), 8,58 (д, 1Н), 7,77 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 7,37-7,41 (м, 3Н), 7,14-7,30 (д, 1Н), 7,04-7,09 (м, 3Н), 6,86 (дд, 1Н), 6,69 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,21 (с, 1Н), 3,50-3,68 (м, 3Н), 3,20-3,27 (м, 3Н), 2,93-3,07 (м, 2Н), 2,66-2,82 (м, 2Н), 2,13-2,22 (м, 2Н), 2,01 (с, 2Н), 1,83 (д, 2Н), 1,67-1,77 (м, 3Н), 1,50-1,60 (м, 1Н), 1,44 (с, 2Н), 0,96-1,17 (м, 4Н), 0,94 (с, 6Н).

Приклад 311

45 Транс-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-[[4-[[4-метоксициклогексил]метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід

Приклад 311А

(4-метоксициклогексил)метанамін

50 (4-метоксифеніл)метанамін (1 г) в етанолі (10 мл) обробляли 5 % сухим Rh-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0,5 г) в атмосфері Н<sub>2</sub> (200 фунтів/кв.дюйм) при 60 °С протягом 6 годин, а потім при 125 °С протягом 26 годин. Нерозчинну речовину відфільтровували, а фільтрат концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 311В

4-(((Транс-4-метоксициклогексил)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

55 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (15 г) і сполуку прикладу 311А (11,71 г) в тетрагідрофурані (200 мл) обробляли триетиламіном (28,5 мл) протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, а залишок вносили на колонку С18 і елюювали 40-55 % ацетонітрилу у воді, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 311С

60 4-(((Цис-4-метоксициклогексил)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Дану сполуку отримували по тій же методиці, по якій отримували сполуку прикладу 311В.

Приклад 311D

Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 175F, замінюючи сполуку прикладу 175E і сполуку прикладу 1F на сполуку прикладу 26С і сполуку прикладу 311В, відповідно. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 2Н), 8,55-8,62 (м, 2Н), 7,78 (дд, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,37-7,43 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,15 (д, 1Н), 7,01-7,08 (м, 3Н), 6,86 (дд, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 3,25 (т, 2Н), 3,22 (с, 3Н), 3,00-3,10 (м, 5Н), 2,72 (с, 2Н), 2,15 (д, 6Н), 2,00 (д, 2Н), 1,94 (с, 2Н), 1,78 (д, 2Н), 1,53-1,65 (м, 1Н), 1,38 (т, 2Н), 0,96-1,12 (м, 4Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 312

Цис-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-гідроксициклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку (сіль трифтороцтової кислоти) отримували в процесі очищення сполуки прикладу 310С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,39 (с, 1Н), 11,18 (с, 1Н), 9,17 (с, 1Н), 8,61 (т, 1Н), 8,58 (д, 1Н), 7,78 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,34-7,43 (м, 5Н), 7,14 (д, 1Н), 7,07 (т, 3Н), 6,85 (дд, 1Н), 6,69 (д, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,21 (с, 1Н), 3,77 (с, 1Н), 3,58 (с, 2Н), 3,24-3,29 (м, 2Н), 2,91-3,07 (м, 2Н), 2,60-2,81 (м, 2Н), 2,17 (с, 2Н), 2,00 (с, 2Н), 1,57-1,72 (м, 4Н), 1,43 (т, 7Н), 0,94 (с, 6Н).

Приклад 313

Цис-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 175F, замінюючи сполуку прикладу 175E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 26С і сполукою прикладу 311С, відповідно. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 2Н), 8,60 (т, 1Н), 8,58 (д, 1Н), 7,78 (дд, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,37-7,44 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,16 (д, 1Н), 7,07 (д, 1Н), 7,03 (д, 2Н), 6,86 (дд, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 3,36-3,39 (м, 1Н), 3,26 (т, 2Н), 3,20 (с, 3Н), 3,03 (с, 4Н), 2,72 (с, 2Н), 2,15 (д, 6Н), 1,94 (с, 2Н), 1,81 (дд, 2Н), 1,63-1,73 (м, 1Н), 1,48 (дд, 2Н), 1,23-1,41 (м, 6Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 314

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-{[3-нітро-4-(2-тетрагідро-2Н-піран-4-ілетокси)феніл]сульфоніл}бензамід

Приклад 314А

3-нітро-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етокси)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанол 2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етанолом в прикладі 279А.

Приклад 314В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-{[3-нітро-4-(2-тетрагідро-2Н-піран-4-ілетокси)феніл]сульфоніл}бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 55В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 314А в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,25 (с, 1Н), 8,25 (д, 1Н), 7,95 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,39 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,29 (м, 1Н), 7,17 (м, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,97 (м, 1Н), 6,70 (дд, 1Н), 6,41 (д, 1Н), 6,28 (м, 2Н), 4,26 (т, 2Н), 3,83 (м, 2Н), 3,27 (м, 2Н), 3,07 (м, 4Н), 2,80 (м, 2Н), 2,15 (м, 6Н), 1,96 (с, 2Н), 1,70 (м, 3Н), 1,60 (м, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 1,22 (м, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

Приклад 315

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-[(4-{[(2-метоксіетил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 309А в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 1Н), 8,18 (д, 1Н), 7,92 (дд, 1Н), 7,49 (д, 1Н), 7,40 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,26 (м, 1Н), 7,17 (д, 1Н), 7,04 (м, 3Н), 6,86 (дд, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,40 (м, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 3,51 (м, 4Н), 3,28 (с, 3Н), 3,03 (с, 4Н), 2,74 (м, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 316

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-[(4-{[3-(метилсульфоніл)пропокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 316А

4-(3-(Метилтіо)пропокси)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанол 3-(метилтіо)пропан-1-ол в прикладі 279А.

Приклад 316В

4-(3-(Метилсульфоніл)пропокси)-3-нітробензолсульфонамід

5 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 294А сполукою прикладу 316А в прикладі 294В.

Приклад 316С

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-([4-(3-(метилсульфоніл)пропокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

10 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 55В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 316В в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,24 (с, 1Н), 8,28 (д, 1Н), 7,96 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,35 (м, 3Н), 7,29 (т, 1Н), 7,17 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,96 (м, 1Н), 6,71 (дд, 1Н), 6,39 (д, 1Н), 6,29 (м, 2Н), 4,34 (т, 2Н), 3,27 (м, 4Н), 3,07 (м, 4Н), 3,03 (с, 3Н), 2,81 (с, 2Н), 2,21 (м, 6Н), 1,96 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

15 Приклад 317

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-(3-метоксипропіл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Приклад 317А

20 4-(3-метоксипропіламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін 3-метоксипропан-1-аміном в прикладі 1F.

Приклад 317В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-(3-метоксипропіл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

25 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 26С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 317А в прикладі 1G. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 12,24 (с, 1Н), 9,30 (д, 1Н), 8,88 (т, 1Н), 8,28 (дд, 1Н), 8,19 (д, 1Н), 7,51-7,56 (м, 2Н), 7,41-7,46 (м, 3Н), 7,04-7,12 (м, 3Н), 6,78 (д, 1Н), 6,73 (дд, 1Н), 6,60 (с, 1Н), 6,55 (д, 1Н), 3,40 (т, 2Н), 3,29-3,36 (м, 2Н), 3,27 (с, 3Н), 3,01-3,08 (м, 4Н), 2,76 (с, 2Н), 2,25 (т, 2Н), 2,06-2,15 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,78-1,86 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

30 Приклад 318

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-([4-(3-метоксипропіл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

35 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 55В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 317А в прикладі 1G. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 12,39 (с, 1Н), 9,21 (д, 1Н), 8,86 (т, 1Н), 8,15-8,24 (м, 2Н), 7,42-7,50 (м, 3Н), 7,38 (д, 1Н), 7,04-7,13 (м, 3Н), 6,73-6,81 (м, 4Н), 6,67 (д, 1Н), 3,39 (т, 2Н), 3,32 (кв, 2Н), 3,27 (с, 3Н), 2,96-3,07 (м, 4Н), 2,76 (с, 2Н), 2,25 (т, 2Н), 2,07-2,16 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,77-1,87 (м, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

40 Приклад 319

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([2-ціаноетил)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Приклад 319А

45 4-(2-Ціаноетиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін 3-амінопропаннітрилом в прикладі 1F.

Приклад 319В

50 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([2-ціаноетил)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 26С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 319А в прикладі 1G. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,26 (д, 1Н), 9,06 (т, 1Н), 8,34 (дд, 1Н), 8,18 (д, 1Н), 7,51-7,57 (м, 2Н), 7,39-7,47 (м, 3Н), 7,04-7,11 (м, 3Н), 7,00 (д, 1Н), 6,74 (дд, 1Н), 6,60 (с, 1Н), 6,54 (д, 1Н), 3,83 (кв, J=6,7 Гц, 2Н), 3,01-3,08 (м, 4Н), 2,98 (т, 2Н), 2,76 (с, 2Н), 2,25 (т, 2Н), 2,07-2,15 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

Приклад 320

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([2-ціаноетил)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 55В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 319А в прикладі 1G. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 12,41 (с, 1Н), 9,16 (д, 1Н), 9,05 (т, 1Н), 8,31 (дд, 1Н), 8,17 (д, 1Н), 7,39 (д, 1Н), 7,05-7,13 (м, 3Н), 6,99 (д, 1Н), 6,78 (дд, 1Н), 6,72-6,76 (м, 2Н), 6,66 (д, 1Н), 3,83 (кв, 2Н), 3,01-3,07 (м, 4Н), 2,98 (т, 2Н), 2,76 (с, 2Н), 2,25 (т, 2Н), 2,08-2,16 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

#### Приклад 321

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[3R]-4-гідроксі-1-адамантил]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 310С, замінюючи сполуку прикладу 310А 5-амінометиладамантан-2-олом. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 2Н), 8,57 (д, 1Н), 8,51 (т, 1Н), 7,76 (дд, 1Н), 7,50 (д, 1Н), 7,38-7,42 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,11-7,16 (м, 2Н), 7,03 (д, 2Н), 6,86 (дд, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 4,61 (д, 1Н), 3,63 (д, 1Н), 3,13 (д, 2Н), 3,03 (с, 4Н), 2,73 (с, 2Н), 2,11-2,21 (м, 6Н), 2,04 (д, 2Н), 1,95 (с, 2Н), 1,78-1,86 (м, 3Н), 1,49-1,60 (м, 6Н), 1,38 (т, 2Н), 1,29 (д, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

#### Приклад 322

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[цис-4-гідроксі-1-адамантил]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 310С, замінюючи сполуку прикладу 310А 5-амінометиладамантан-2-олом. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (с, 2Н), 8,57 (д, 1Н), 8,52 (т, 1Н), 7,71-7,80 (м, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,37-7,42 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,09-7,17 (м, 2Н), 7,03 (д, 2Н), 6,85 (дд, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 4,61 (д, 1Н), 3,61 (д, 1Н), 3,08 (д, 2Н), 3,03 (с, 4Н), 2,72 (с, 2Н), 2,09-2,21 (м, 6Н), 1,82-1,96 (м, 7Н), 1,55-1,69 (м, 4Н), 1,49 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 1,19-1,27 (м, 3Н), 0,92 (с, 6Н).

#### Приклад 323

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({[3-нітро-4-[(3,3,3-трифторпропіл)аміно]феніл]сульфоніл)бензамід

#### Приклад 323А

3-нітро-4-[(3,3,3-трифторпропіламіно)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанамін 3,3,3-трифторпропан-1-аміном в прикладі 1F.

#### Приклад 323В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({[3-нітро-4-[(3,3,3-трифторпропіл)аміно]феніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 323А і сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 55В в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,34 (с, 1Н), 11,19 (с, 1Н), 8,53 (м, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 7,74 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,25 (м, 1Н), 7,13 (д, 1Н), 6,99 (м, 4Н), 6,67 (д, 1Н), 6,36 (д, 1Н), 6,24 (м, 2Н), 3,65 (кв, 2Н), 3,01 (м, 4Н), 2,68 (м, 4Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

#### Приклад 324

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({[3-нітро-4-[(3,3,3-трифторпропіл)аміно]феніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 323А в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,06 (с, 1Н), 8,44 (м, 2Н), 7,75 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,33 (м, 4Н), 7,02 (м, 3Н), 6,90 (д, 1Н), 6,76 (дд, 1Н), 6,58 (дд, 1Н), 6,33 (м, 1Н), 6,15 (д, 1Н), 3,63 (кв, 2Н), 2,97 (м, 4Н), 2,68 (м, 4Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

#### Приклад 325

N-({[5-бром-6-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід

#### Приклад 325А

5-Бром-6-[(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метиламіно]піридин-3-сульфонамід

Суміш сполуки прикладу 329А (93 мг), (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанаміну (40 мг) і триетиламіну (0,144 мл) в безводному діоксані (4 мл) нагрівали при 100°C протягом ночі. Органічний розчинник видаляли у вакуумі. Залишок суспендували в хлористому метилені. Тверду речовину фільтрували і сушили, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

#### Приклад 325В

N-({[5-бром-6-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 55В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 325А в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц,

диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,28 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,32 (м, 4H), 7,22 (д, 1H), 7,02 (м, 3H), 6,71 (дд, 1H), 6,51 (д, 1H), 6,27 (м, 2H), 3,82 (дд, 2H), 3,31 (м, 2H), 3,23 (м, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,88 30 (м, 1H), 1,55 (м, 2H), 1,37 (м, 2H), 1,18 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

5      Приклад 326

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(1,1-діоксидотетрагідротієн-3-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід сполукою прикладу 337A і 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін гідрохлоридом (1,1-діоксидотетрагідротієн-3-іл)метиламіну в прикладі 189A. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,25 (с, 1H), 8,71 (м, 1H), 8,51 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,29 (м, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,98 (м, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,44 (д, 1H), 6,26 (дд, 2H), 3,55 (т, 2H), 3,27 (м, 2H), 3,04 (м, 5H), 2,91 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,28 (м, 1H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

15      Приклад 327

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 306D в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (с, 2H), 8,41 (д, 1H), 8,10 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,39-7,46 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,40 (д, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,38 (д, 2H), 3,76-3,80 (м, 2H), 3,56-3,61 (м, 2H), 3,05 (с, 4H), 2,78 (с, 2H), 2,12-2,23 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,80-1,89 (м, 4H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 328

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-(метиламіно)-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]бензамід

Приклад 328A

4-(Метиламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід сполукою прикладу 159C і (тетрагідропіран-4-іл)метиламін на метиламін в прикладі 1F.

30      Приклад 328B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-(метиламіно)-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 328A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,91 (дд, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,40 (м, 3H), 7,33 (д, 2H), 7,16 (м, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,87 (м, 2H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,03 (м, 4H), 2,91 (д, 3H), 2,73 (с, 2H), 2,15 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 329

40      N-{[5-Бром-6-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Приклад 329A

5-Бром-6-хлорпіридин-3-сульфонамід

5-Бром-6-хлорпіридин-3-сульфонілхлорид (8,2 г) в метанолі (20 мл) охолоджували до 0 °C. До даної суміші додавали 7N NH<sub>3</sub> в метанолі (80 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Розчинник видаляли при зниженій температурі, а залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Водний шар три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 10-50 % етилацетату в гексанах, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

50      Приклад 329B

5-Бром-6-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

(Тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанол (0,65 г) в тетрагідрофурані (20 мл) обробляли 60 % гідридом натрію (0,895 г). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин. До даної суміші додавали сполуку прикладу 329A (1,519 г). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Її виливали у воду, нейтралізовували 10 % водним HCl і три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 20-60 % етилацетату в гексанах, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 329C



N-{{5-Бром-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл}сульфоніл}-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 329B в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,15 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,17 (с, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,25 (д, 2H), 3,87 (дд, 2H), 3,05 (с, 4H), 2,80 (с, 2H), 2,25 (с, 4H), 2,12-2,14 (м, 4H), 1,95 (с, 2H), 1,63-1,66 (м, 2H), 1,37-1,40 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 330

4-(4-{{4-(4-хлорфеніл)-6-ізопропоксипіридин-3-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-{{3-нітро-4-{{тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил}аміно}феніл}сульфоніл}бензамід

Приклад 330A

1-{{4-(4-хлорфеніл)-6-ізопропоксипіридин-3-іл}метил}піперазин

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1A сполукою прикладу 307F в прикладі 1B.

Приклад 330B

Етил 2-(1Н-індол-5-ілокси)-4(4-{{4-(4-хлорфеніл)-6-ізопропоксипіридин-3-іл}метил}піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 20C сполукою прикладу 330A і сполуку прикладу 20A сполукою прикладу 26A в прикладі 20D.

Приклад 330C

2-(1Н-індол-5-ілокси)-4(4-{{4-(4-хлорфеніл)-6-ізопропоксипіридин-3-іл}метил}піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 330B в прикладі 1E.

Приклад 330D

4-(4-{{4-(4-хлорфеніл)-6-ізопропоксипіридин-3-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-{{3-нітро-4-{{тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил}аміно}феніл}сульфоніл}бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 330C в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,21, (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 8,63 (т, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,54-7,56 (м, 3H), 7,47 (д, 2H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,87 (дд, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,17 (д, 1H), 5,23-5,28 (м, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,24-3,31 (м, 4H), 3,02 (с, 4H), 2,29 (с, 4H), 1,86-1,91 (м, 1H), 1,61-1,63 (м, 2H), 1,28 (д, 6H).

Приклад 331

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-{{6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)-5-(1,3-тіазол-2-іл)піридин-3-іл}сульфоніл}бензамід

Приклад 331A

6-{{Тетрагідро-2Н-піран-4-іл}метокси)-5-(тіазол-2-іл)піридин-3-сульфонамід

Суміш сполуки прикладу 329B (0,070 г), 2-(трибутилстаніл)тіазолу (0,090 г) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) в діоксані (2 мл) нагрівали до 90 °C протягом 4 годин. Після охолодження суміш вносили на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 1:3 етилацетат:гексани, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 331B

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-{{6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)-5-(1,3-тіазол-2-іл)піридин-3-іл}сульфоніл}бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 331A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,14 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,37-7,38 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,84 (дд, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,11 (д, 1H), 4,46 (д, 2H), 3,91 (дд, 2H), 3,36-3,39 (м, 4H), 3,02 (с, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,12-2,20 (с, 8H), 1,94 (с, 2H), 1,45-1,47 (м, 2H), 1,37 (т, 2H), 0,91 (с, 6H).

Приклад 332

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-{{4-{{2-метоксіетил}аміно}карбоніл}феніл}сульфоніл}бензамід

Приклад 332A

N-(2-метоксіетил)-4-сульфамоїлбензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанамін 2-метоксіетанаміном в прикладі 308A.

## Приклад 332В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-([2-(метоксіетил)аміно]карбоніл)феніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 332А і сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 26С в прикладі 1G. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,28 (уш.с, 1Н), 11,17 (с, 1Н), 8,71 (м, 1Н), 7,94 (м, 4Н), 7,48 (д, 1Н), 7,41 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,21 (д, 1Н), 7,03 (д, 2Н), 6,88 (дд, 1Н), 6,63 (дд, 1Н), 6,42 (т, 1Н), 6,13 (д, 1Н), 3,45 (м, 4Н), 3,27 (с, 3Н), 3,03 (м, 4Н), 2,73 (уш.с, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (уш.с, 2Н), 1,38 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

## Приклад 333

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-ціано-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

## Приклад 333А

5-Ціано-6-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Суміш сполуки прикладу 329В (0,702 г), диціаноцинку (0,129 г) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,231 г) в N, N-диметилформаміді (2 мл) дегазували шляхом циклів вакуум/азот три рази. Реакційну суміш нагрівали при 120°C протягом 3 годин. Після охолодження її виливали у воду і три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 20-60 % етилацетату в гексанах, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

## Приклад 333В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-ціано-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 333А в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 1Н), 8,84 (д, 1Н), 8,64 (д, 1Н), 7,57 (д, 1Н), 7,38-7,41 (м, 4Н), 7,12 (д, 1Н), 7,08 (д, 2Н), 6,87 (дд, 1Н), 6,71 (дд, 1Н), 6,38 (с, 1Н), 6,23 (д, 1Н), 4,31 (д, 2Н), 3,88 (дд, 2Н), 3,54 (уш.с, 2Н), 3,02 (уш.с, 4Н), 2,76 (уш.с, 2Н), 2,18 (с, 4Н), 2,01 (с, 2Н), 1,63-1,66 (м, 2Н), 1,49 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

## Приклад 334

N-([4-([1-ацетилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін 1-ацетилпіперидин-4-аміном і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід сполукою прикладу 310В в прикладі 189А. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (уш.с, 1Н), 8,58 (д, 1Н), 8,25 (д, 1Н), 7,81 (дд, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,43-7,37 (м, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,19 (д, 1Н), 7,15 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,85 (дд, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,39 (т, 1Н), 6,15 (д, 1Н), 4,32-4,23 (м, 1Н), 3,96-3,77 (м, 2Н), 3,21 (м, 2Н), 3,03 (м, 4Н), 2,80 (м, 2Н), 2,73 (уш.с, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 2,02 (с, 3Н), 1,95 (уш.с, 2Н), 1,65-1,44 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

## Приклад 335

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-([1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін 1-(метилсульфоніл)піперидин-4-аміном і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід сполукою прикладу 187А в прикладі 189А. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,15 (уш.с, 1Н), 8,59 (д, 1Н), 8,25 (д, 1Н), 7,82 (дд, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,43-7,38 (м, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,14 (м, 2Н), 7,04 (д, 2Н), 6,85 (дд, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,39 (т, 1Н), 6,15 (д, 1Н), 3,80 (м, 1Н), 3,57 (м, 2Н), 3,04 (м, 4Н), 2,95 (м, 2Н), 2,92 (уш.с, 3Н), 2,73 (м, 2Н), 2,15 (м, 6Н), 2,06-1,98 (м, 2Н), 1,95 (уш.с, 2Н), 1,70 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

## Приклад 336

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1,4-діоксан-2-ілметил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

## Приклад 336А

4-([1,4-діоксан-2-іл]метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 1F, замінюючи (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанамін на (1,4-діоксан-2-іл)метанамін.

## Приклад 336В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1,4-діоксан-2-ілметил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 175F, замінюючи сполуку прикладу 175E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 26C і сполукою прикладу 336A, відповідно. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (с, 2H), 8,54-8,63 (м, 2H), 7,82 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,86 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,76-3,82 (м, 3H), 3,57-3,68 (м, 2H), 3,45-3,52 (м, 2H), 3,36-3,42 (м, 1H), 3,03 (с, 4H), 2,73 (д, 2H), 2,10-2,22 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 337

N-({4-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

Приклад 337A

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 55B і сполуку прикладу 1F 4-хлор-3-нітробензолсульфонамідом в прикладі 1G.

Приклад 337B

N-({4-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін 1-ацетилпіперидин-4-аміном і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід сполукою прикладу 337A в прикладі 189A. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,24 (уш.с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,27 (т, 1H), 7,19-7,13 (м, 2H), 7,04 (т, 2H), 6,97 (т, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,27 (дд, 1H), 6,24 (т, 1H), 4,29 (м, 1H), 3,97-3,78 (м, 2H), 3,22 (м, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,81 (м, 2H), 2,72 (уш.с, 2H), 2,15 (м, 6H), 2,03 (с, 3H), 1,95 (уш.с, 2H), 1,66-1,44 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 338

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-[(4-{[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін 1-(метилсульфоніл)піперидин-4-аміном і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід сполукою прикладу 337A в прикладі 189A. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,24 (уш.с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,27 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,97 (т, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,27 (д, 1H), 6,24 (т, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,58 (м, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,96 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,74 (м, 2H), 2,16 (м, 6H), 2,06-1,98 (м, 2H), 1,95 (уш.с, 2H), 1,70 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 339

4-(4-{[4'-хлор-5-(трифторметил)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-{тетрагідро-2H-піран-4-ілметил}аміно)феніл]сульфонілбензамід

Приклад 339A

Метил 2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-(2-бром-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27C 4-трифторметил-2-бромбензальдегідом і трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 150A в прикладі 1A.

Приклад 339B

Метил 2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-5-(трифторметил)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 2-фтор-4-йод-5-метилпіридин сполукою прикладу 339A в прикладі 307A.

Приклад 339C

2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((4'-хлор-5-(трифторметил)дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 339B в прикладі 1E.

Приклад 339D

4-(4-{[4'-хлор-5-(трифторметил)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-{тетрагідро-2H-піран-4-ілметил}аміно)феніл]сульфонілбензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 339C в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,24 (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 8,63 (т, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,38-7,53 (м, 8H), 7,15 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,87 (дд, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,24-3,31 (м, 6H), 3,04 (с, 4H), 2,29 (с, 4H), 1,60-1,63 (м, 2H), 1,24-1,28 (м, 2H).

Приклад 340

4-(4-{[4'-хлор-5-(трифторметил)-1,1'-дифеніл-2-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)феніл]сульфоніл}бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 339С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 279А в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,40 (с, 1Н), 11,17 (с, 1Н), 8,41 (д, 1Н), 8,07 (дд, 1Н), 7,70-7,74 (м, 2Н), 7,38-7,53 (м, 8Н), 7,16 (д, 1Н), 6,87 (дд, 1Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,40 (с, 1Н), 6,17 (д, 1Н), 4,09 (д, 2Н), 3,88 (дд, 2Н), 3,42 (с, 2Н), 3,05 (с, 4Н), 2,30 (с, 4Н), 2,00-2,05 (м, 1Н), 1,63-1,66 (м, 2Н), 1,31-1,37 (м, 2Н).

Приклад 341

4-{4-[(5-трет-бутил-4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 341А

Метил 2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-(2-бром-4-трет-бутилбензил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 27С 4-трет-бутил-2-бромбензальдегідом і трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 150А в прикладі 1А.

Приклад 341В

Метил 2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-((5-трет-бутил-4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 2-фтор-4-йод-5-метилпіридин сполукою прикладу 341А в прикладі 307А.

Приклад 341С

2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-((5-трет-бутил-4'-хлордифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 341В в прикладі 1Е.

Приклад 341D

4-{4-[(5-трет-бутил-4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 341С в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,22 (с, 1Н), 11,16 (с, 1Н), 8,62 (т, 1Н), 8,58 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,34-7,44 (м, 8Н), 7,18 (с, 1Н), 7,14 (д, 1Н), 7,09 (д, 1Н), 6,86 (дд, 1Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,17 (д, 1Н), 3,85 (дд, 2Н), 3,24-3,30 (м, 6Н), 3,04 (с, 4Н), 2,29 (с, 4Н), 1,86-1,91 (м, 1Н), 1,60-1,63 (м, 2Н), 1,28 (с, 9Н).

Приклад 342

4-{4-[(5-трет-бутил-4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)феніл]сульфоніл}бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 341С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 279А в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,25 (уш.с, 1Н), 11,16 (с, 1Н), 8,40 (д, 1Н), 8,06 (дд, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,35-7,46 (м, 8Н), 7,19 (с, 1Н), 7,15 (д, 1Н), 6,85 (дд, 1Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,17 (д, 1Н), 4,08 (д, 2Н), 3,88 (дд, 2Н), 3,05 (с, 4Н), 2,32 (с, 4Н), 1,64 (дд, 2Н), 1,32-1,37 (м, 2Н), 1,28 (с, 9Н).

Приклад 343

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(2,2,2-трифторетил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 343А

3-нітро-4-(2,2,2-трифторетиламіно)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанамін 2,2,2-трифторетанаміном в прикладі 1F.

Приклад 343В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(2,2,2-трифторетил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 343А і сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 55В в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 10,98 (с, 1Н), 8,41 (м, 2Н), 7,75 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,28 (м, 2Н), 7,06 (м, 3Н), 6,93 (м, 1Н), 6,70 (дд, 1Н), 6,53 (дд, 1Н), 6,30 (м, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 4,32 (м, 2Н), 2,93 (м, 4Н), 2,71 (с, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 344

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(2,2,2-трифторетил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 343A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (с, 1H), 8,40 (м, 2H), 7,77 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,18 (м, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,88 (т, 1H), 6,58 (дд, 1H), 6,22 (м, 3H), 4,33 (м, 2H), 2,93 (м, 4H), 2,71 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 345

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-{[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]карбоніл}феніл)сульфоніл]бензамід

Приклад 345A

3-Сульфамойл-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-сульфамойлбензойну кислоту на 3-сульфамойлбензойну кислоту в прикладі 308A.

Приклад 345B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-{[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]карбоніл}феніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 345A і сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 26C в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,28 (уш.с, 1H), 11,18 (с, 1H), 8,75 (т, 1H), 8,41 (м, 1H), 8,10 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,60 (т, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,23 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,88 (дд, 1H), 6,83 (дд, 1H), 6,42 (т, 1H), 6,11 (д, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,19 (м, 4H), 3,02 (м, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,94 (уш.с, 2H), 1,80 (м, 1H), 1,58 (дд, 2H), 1,37 (т, 2H), 1,24 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 346

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-[(2R)-1,4-діоксан-2-ілметокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Приклад 346A

(R)-4-((1,4-діоксан-2-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Рацемічну суміш сполуки прикладу 297A розділяли на хіральній AD колонці SFC, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 346B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-[(2R)-1,4-діоксан-2-ілметокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 175F, замінюючи сполуку прикладу 175E і сполуку прикладу 1F на сполуку прикладу 26C і сполуку прикладу 346A, відповідно. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (с, 2H), 8,39 (д, 1H), 8,06 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,38-7,43 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,20-4,28 (м, 2H), 3,85-3,91 (м, 1H), 3,82 (дд, 1H), 3,74-3,78 (м, 1H), 3,59-3,69 (м, 2H), 3,40-3,51 (м, 2H), 3,05 (с, 4H), 2,78 (с, 2H), 2,23 (с, 4H), 2,14 (с, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 347

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-[(2S)-1,4-діоксан-2-ілметокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Приклад 347A

(S)-4-((1,4-діоксан-2-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Рацемічну суміш сполуки прикладу 297A розділяли на хіральній AD колонці SFC, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 347B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-[(2S)-1,4-діоксан-2-ілметокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як в прикладі 175F, замінюючи сполуку прикладу 175E і сполуку прикладу 1F на сполуку прикладу 26C і сполуку прикладу 347A, відповідно. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (с, 2H), 8,39 (д, 1H), 8,06 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,38-7,43 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,20-4,28 (м, 2H), 3,85-3,91 (м, 1H), 3,82 (дд, 1H), 3,74-3,78 (м, 1H), 3,59-3,69 (м, 2H), 3,40-3,51 (м, 2H), 3,05 (с, 4H), 2,78 (с, 2H), 2,23 (с, 4H), 2,14 (с, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 348

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 348A

4-(3-морфолінпропіламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 159C і (тетрагідропіран-4-іл)метиламін на 3-морфолінпропан-1-амін в прикладі 1F.

5 Приклад 348B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-((трифторметил)сульфоніл)феніл)сульфоніл)бензамід

10 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 348A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,91 (дд, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,40 (м, 3H), 7,33 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,03 (м, 3H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,59 (м, 4H), 3,38 (м, 4H), 3,02 (м, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,40 (м, 6H), 2,15 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,73 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 349

15 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-((4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-((трифторметил)сульфоніл)феніл)сульфоніл)бензамід

20 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 55B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 348A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,25 (с, 1H), 11,08 (м, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,36 (м, 3H), 7,28 (м, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,98 (м, 2H), 6,69 (дд, 1H), 6,44 (д, 1H), 6,25 (м, 2H), 3,60 (м, 4H), 3,38 (м, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,43 (м, 6H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,73 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 350

25 N-((5-Бром-6-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

30 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 325A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,19 (с, 1H), 11,02 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,39 (м, 5H), 7,25 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,89 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,42 (с, 1H), 6,11 (д, 1H), 3,82 (дд, 2H), 3,31 (м, 2H), 3,24 (м, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,15 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,89 (м, 1H), 1,54 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,17 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 351

35 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((4-[(2-морфолін-4-ілетил)аміно]-3-((трифторметил)сульфоніл)феніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 351A

4-(2-морфолінетиламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

40 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід сполукою прикладу 159C і (тетрагідропіран-4-іл)метиламін 2-морфолінетанаміном в прикладі 1F.

Приклад 351B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-((4-[(2-морфолін-4-ілетил)аміно]-3-((трифторметил)сульфоніл)феніл)сульфоніл)бензамід

45 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 351A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,22 (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,93 (д, 1H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,13 (м, 1H), 3,57 (м, 4H), 3,35 (м, 2H), 3,02 (м, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,58 (т, 2H), 2,42 (м, 4H), 2,15 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,37 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 352

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((5-ціано-6-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Приклад 352A

55 5-Ціано-6-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)піридин-3-сульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 329B сполукою прикладу 325A в прикладі 333A.

Приклад 352B

60 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((5-ціано-6-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 352A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,18 (с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,22 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,88 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,41 (м, 1H), 6,12 (д, 1H), 3,82 (дд, 2H), 3,33 (м, 2H), 3,24 (т, 2H), 3,04 (м, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,89 (м, 1H), 1,55 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,19 (м, 2H), 0,91 (с, 6H).

Приклад 353

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 353A

4-(1-Метилпіперидин-4-ілокси)-3-нітробензолсульфонамід

До суміші 1-метилпіперидин-4-олу (0,542 г) в тетрагідрофурані (10 мл) при 0 °C додавали NaH (60 % в мінеральному маслі) (0,753 г). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (1,036 г) у вигляді розчину в тетрагідрофурані (10 мл). Реакційну суміш виймали з бані з льодом і залишали нагріватися до кімнатної температури. Через 1 годину реакційну суміш виливали у воду і доводили рН до ~7 1N водною HCl. Реакційну суміш екстрагували хлористим метиленом (3×100 мл), промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Продукт суспендували в хлористому метилені (мл), опромінювали мікрохвильовим випромінюванням і фільтрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 353B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 26C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 353A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид) δ 11,03 (с, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,33 (дд, 4H), 7,25 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,98 (д, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,56 (д, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,79 (с, 1H), 2,96 (с, 6H), 2,72 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,18 (с, 6H), 1,94 (м, 6H), 1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 354

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 354A

4-((1-метилпіперидин-4-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-метилпіперидин-4-ол на (1-метилпіперидин-4-іл)метанол в прикладі 353A.

Приклад 354B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 26C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 354A в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид) δ 11,01 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,39-7,26 (м, 4H), 7,16 (д, 1H), 7,08-7,01 (м, 2H), 6,96 (д, 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,32 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,05 (д, 2H), 2,95 (с, 4H), 2,89-2,59 (м, 7H), 2,17 (с, 6H), 2,00-1,78 (м, 5H), 1,53 (с, 2H), 1,37 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 355

4-(4-{[4-(4-хлорфеніл)-1-(3-гідроксипропіл)-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 355A

Трет-бутил 4-хлор-3-форміл-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат

До N, N-диметилформаміду (3,87 мл) при 0 °C додавали по краплях оксихлорид фосфору (3,73 мл), підтримуючи температуру нижче 5 °C. Отриману суміш розбавляли хлористим метиленом (15 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Потім суміш охолоджували на бані з льодом. Додавали трет-бутил 4-оксопіперидин-1-карбоксилат (4,89 г) у вигляді розчину в хлористому метилені (20 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш виливали на лід і твердий ацетат натрію, перемішували протягом 15 хвилин і екстрагували хлористим метиленом. Екстракти ретельно промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 355B

Трет-бутил 4-(4-хлорфеніл)-3-форміл-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат

Сполуку прикладу 355A (6,14 г), 4-хлорфенілборонову кислоту (4,10 г) і ацетат паладію(II) (0,112 г) з'єднували у воді, отримуючи суспензію. Додавали карбонат калію (8,98 г) і бромід тетрабутиламонію (4,03 г). Отриману суміш перемішували при 45°C протягом ночі, охолоджували і розбавляли реакційну суміш етилацетатом (200 мл), щоб розчинити будь-яку нерозчинену речовину, потім ретельно промивали водою, сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували і концентрували. Сиру речовину очищали флеш-хроматографією, елюючи з градієнтом від 10 % суміші етилацетат/гексани до 40 % суміші етилацетат/гексани.

Приклад 355C

Трет-бутил 3-((4-(3-(1H-індол-4-ілокси)-4-(метоксикарбоніл)феніл)піперазин-1-іл)метил)-4-(4-хлорфеніл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 335B і трет-бутилу піперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 68B в прикладі 1A.

Приклад 355D

Метил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1A сполукою прикладу 355C в прикладі 1B.

Приклад 355E

Метил 2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-1-(3-гідроксипропіл)-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку прикладу 355D (539 мг), 3-бромпропан-1-ол (83 мг) і триетиламін (0,42 мл) з'єднували в ацетонітрилі. Суміш нагрівали до 60 °C протягом ночі, концентрували, а потім розтирали з ефіром і фільтрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 355F

2-(1H-індол-4-ілокси)-4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-1-(3-гідроксипропіл)-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 355E в прикладі 1E.

Приклад 355G

4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-1-(3-гідроксипропіл)-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 355F в прикладі 1G.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,17 (с, 1H), 8,49 (уш.с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,69 (дд, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,13 (м, 3H), 6,98 (м, 1H), 6,94 (т, 1H), 6,86 (дд, 1H), 6,36 (м, 1H), 6,24 (м, 2H), 3,84 (дд, 2H), 3,47 (т, 2H), 3,26 (м, 4H), 2,99 (уш.с, 4H), 2,80 (м, 3H), 2,44 (м, 2H), 2,21 (м, 4H), 1,86 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,62 (м, 2H), 1,26 (м, 5H), 1,17 (м, 2H).

Приклад 356

Бензил 4-([4-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензоїл]аміно}сульфоніл)-2-нітрофеніл]аміно}метил)піперидин-1-карбоксилат

Приклад 356A

Бензил 4-((2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 1F, замінюючи (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанамін на бензил 4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилат.

Приклад 356B

Бензил 4-([4-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензоїл]аміно}сульфоніл)-2-нітрофеніл]аміно}метил)піперидин-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 175F, замінюючи сполуку прикладу 175E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 26C і сполукою прикладу 356A, відповідно.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,17 (с, 2H), 8,63 (т, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,30-7,42 (м, 8H), 7,16 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,86 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,02 (д, 2H), 3,29-3,34 (м, 2H), 3,03 (с, 4H), 2,70-2,88 (м, 4H), 2,08-2,23 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,81-1,89 (м, 1H), 1,71 (д, 2H), 1,37 (т, 2H), 1,07-1,16 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 357



N-{{3-(амінокарбоніл)-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)феніл}сульфоніл}-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід  
Приклад 357А

3-Ціано-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)бензолсульфонамід

До (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу (0,206 г) в тетрагідрофурани (5 мл) додавали гідрид натрію (0,284 г) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і додавали по краплях 3-ціано-4-фторбензолсульфонамід (0,355 г) в тетрагідрофурани (2 мл) і залишали нагріватися реакційну суміш до кімнатної температури. Через 3 години реакційну суміш виливали у воду, підкисляли 1N HCl (pH=1) і екстрагували хлористим метилом (2×75 мл). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим розчином солі (50 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 357В

5-Сульфамойл-2-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)бензамід

Суміш сполуки прикладу 357А (0,455 г) в етанолі (3 мл) і тетрагідрофурани (1 мл) додавали до перекису водню (30 %, 2 мл), потім додавали NaOH (1,024 мл) і нагрівали при 35 °С протягом 3 годин. Суміш виливали в хлористу метилен (50 мл) і 1N водну HCl (25 мл), після чого утворювався осад. Вказану в заголовку сполуку екстрагували хлористим метилом (3×50 мл). У органічному шарі містилася тверда речовина, яку виділяли фільтруванням і сушили, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 357С

N-{{3-(амінокарбоніл)-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)феніл}сульфоніл}-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 26С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 357В в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,35 (с, 1H), 8,80 (д, 1H), 8,35 (дд, 2H), 7,91 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,39 (д, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,22 (д, 2H), 7,07 (д, 1H), 6,99 (дд, 1H), 6,93-6,87 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 6,48 (дд, 1H), 6,06 (д, 1H), 5,80 (с, 1H), 4,05 (дд, 4H), 3,46 (дд, 2H), 3,03 (с, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,19 (м, 7H), 1,96 (с, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,43 (м, 4H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 358

4-(4-{{4'-хлор-5-(трифторметил)-1,1'-дифеніл-2-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-{{3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-іл]аміно}феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 339С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 173С в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,11 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,71-7,74 (м, 2H), 7,44-7,54 (м, 7H), 7,36-7,38 (м, 2H), 7,04-7,07 (м, 2H), 6,87 (дд, 1H), 6,63 (дд, J=8,7, 1,68 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,93 (дд, 2H), 3,75 (уш.с, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,01-3,07 (м, 6H), 2,66-2,68 (м, 2H), 2,30 (с, 4H), 1,77-1,80 (м, 2H), 1,47-1,53 (м, 2H).

Приклад 359

4-(4-{{5-трет-бутил-4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-{{3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-іл]аміно}феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 341С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 173С в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,11 (с, 1H), 8,53 (т, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,36-7,44 (м, 8H), 7,19 (с, 1H), 7,04-7,07 (м, 2H), 6,81 (дд, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,93 (дд, 2H), 3,74-3,75 (м, 2H), 3,01-3,07 (м, 6H), 2,64-2,67 (м, 2H), 2,29 (с, 4H), 1,99-2,03 (м, 4H), 1,77-1,80 (м, 2H), 1,65-1,67 (м, 2H), 1,28 (с, 9H).

Приклад 360

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-{{4-[[1-(метил-1Н-імідазол-5-іл)метил]аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сіль (3S, 4R)-4-аміно-1-бензилпіперидин-3-олу хлористоводневої кислоти на (1-метил-1Н-імідазол-5-іл)метанамін в прикладі 187В. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 1H), 8,81 (т, 1H), 8,59 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,39-7,42 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,16-7,17 (м, 2H), 7,03 (д, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,85 (дд, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 4,66 (д, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,02 (с, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,12-2,16 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,37 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 361

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-{{4-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл}сульфоніл}бензамід

Приклад 361А

4-(Морфолінсульфоніл)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 66D на 4-(морфолінсульфоніл)бензол-1-сульфонілхлорид в прикладі 66E.

Приклад 361B

5 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-{[4-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]сульфоніл}бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 361A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (с, 1H), 7,76 (д, 2H), 7,57 (д, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,28 (м, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,89 (д, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,57 (дд, 1H), 6,31 (м, 1H), 6,21 (м, 1H), 3,60 (м, 4H), 2,97 (м, 4H), 2,79 (м, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,18 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 362

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Приклад 362A

4-[(1,1-Діоксидотіоморфолін-4-іл)аміно]-3-нітрофенілсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін на 4-амінотіоморфолін-1,1-діоксид в прикладі 1F.

Приклад 362B

20 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 362A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,19 (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,86 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,50 (м, 4H), 3,17 (м, 4H), 3,02 (м, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,15 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,37 (т, 2H), 0,91 (с, 6H).

Приклад 363

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 363A

Трет-бутилцис-4-морфолінциклогексилкарбамат

До суміші морфоліну (4,08 мл) і трет-бутил 4-оксоциклогексилкарбамату (10 г), що перемішується протягом 24 годин при кімнатній температурі в ізопропілате титана(IV) (27,5 мл), після чого обережно додавали боргідрид натрію (3,55 г) додавали метанол (10 мл), після чого обережно додавали боргідрид натрію (3,55 г). Реакційну суміш гасили водою, екстрагували ефіром (2×100 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Сирий продукт очищали методом ФХ (силікагель 200 г, 30 %-100 % суміш ацетон/гексани), отримуючи два продукти, вказану в заголовку сполуку і транс 4-морфолінциклогексилкарбамат.

Приклад 363B

40 Цис-4-морфолінциклогексанамін біс(2,2,2-трифторацетат)

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1A сполукою прикладу 363A в прикладі 1B.

Приклад 363C

4-(Цис-4-морфолінциклогексиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

45 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін сполукою прикладу 363B в прикладі 1F.

Приклад 363D

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(цис-4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

50 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 26C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 363C в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) (12,28 (с, 1H), 9,31 (д, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,53-7,57 (м, 2H), 7,40-7,47 (м, 3H), 7,03-7,12 (м, 3H), 6,89 (д, 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,54 (д, 1H), 3,69-3,75 (м, 4H), 3,67 (с, 1H), 3,00-3,07 (м, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,41-2,47 (м, 4H), 2,24 (т, 2H), 2,07-2,16 (м, 5H), 1,97 (с, 2H), 1,76-1,85 (м, 2H), 1,54-1,65 (м, 6H), 1,38 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 364

N-{[5-Бром-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

60 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 55B сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 329B в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,

диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,24 (т, 1H), 7,07 (м, 3H), 6,89 (м, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,27 (м, 3H), 4,29 (д, 2H), 3,88 (дд, 2H), 3,35 (м, 4H), 3,09 (м, 4H), 2,88 (м, 2H), 2,34 (м, 2H), 2,17 (с, 2H), 2,06 (м, 1H), 1,98 (м, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,36 (м, 4H), 0,93 (с, 6H).

5 Приклад 365

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-[[6-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]-5-(1,3-тіазол-2-іл)піридин-3-іл]сульфоніл]бензамід

10 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 325B сполукою прикладу 329B в прикладі 331A. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,22 (с, 1H), 9,76 (т, 1H), 9,12 (м, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,23 (т, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,08 (д, 2H), 6,96 (м, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,47 (д, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 3,86 (дд, 2H), 3,52 (т, 6H), 3,29 (м, 4H), 2,99 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 2,18 (с, 2H), 2,01 (с, 2H), 1,88 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,45 (т, 2H), 1,28 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

15 Приклад 366

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((3-ціано-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

Приклад 366A

3-Ціано-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

20 3-Ціано-4-фторбензолсульфонамід (500 мг), (тетрагідропіран-4-іл)метиламін (288 мг) і N, N-діізопропілетиламін (1,3 мл) нагрівали при 80 °C в тетрагідрофурані (15 мл) протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом, промивали розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим розчином солі і сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Продукт розтирали з етилацетатом.

Приклад 366B

25 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((3-ціано-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

30 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 55B з'єднання прикладу 1F сполукою прикладу 366B в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,30 (с, 1H), 11,08 (м, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,32 (м, 3H), 7,22 (д, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,02 (м, 3H), 6,79 (д, 1H), 6,71 (дд, 1H), 6,47 (д, 1H), 6,28 (м, 2H), 3,84 (дд, 2H), 3,25 (т, 2H), 3,13 (т, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,15 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,82 (м, 1H), 1,59 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,20 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 367

35 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((3-ціано-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

40 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 366A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,20 (с, 1H), 10,99 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,21 (м, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,89 (дд, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,42 (с, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,25 (т, 2H), 3,13 (т, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,14 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,83 (м, 1H), 1,57 (м, 2H), 1,37 (м, 2H), 1,21 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 368

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-[(3,3-диметилбутил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

45 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на 3,3-диметилбутиламін і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187A в прикладі 189A.

Приклад 369

50 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[(1S)-1-(гідроксиметил)-3-метилбутил]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на L-лейцинол і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187A в прикладі 189A.

Приклад 370

55 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-[(2R)-тетрагідрофуран-2-ілметил]аміно]феніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на (R)-(-)-тетрагідрофурфуріламін і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187A в прикладі 189A.

Приклад 371

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(1R)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід  
Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на D-валінол і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187A в прикладі 189A.

5 Приклад 372

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-{[4-метоксифеніл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на 4-анізидин і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187A в прикладі 189A.

10 Приклад 373

N-[(4-{[2-(1,3-бензодиксил-5-іл)етил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на 2-бензо[1,3]діоксол-5-илетиламін і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187A в прикладі 189A.

15 Приклад 374

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-{[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]аміно}феніл)сульфоніл]бензамід

20 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на 1-(3-амінопропіл)піролідин-2-он і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187A в прикладі 189A.

Приклад 375

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-гідроксифеніл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

25 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на 4-амінофенол і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187A в прикладі 189A.

Приклад 376

N-[(4-{[2-[4-(аміносульфоніл)феніл]етил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

30 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-(2-аміноетил)бензолсульфонамід на 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187A в прикладі 189A.

Приклад 377

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

35 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на 1-(3-амінопропіл)імідазол і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187A в прикладі 189A.

Приклад 378

40 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(3-нітро-4-{[(1S)-1-фенілетил]аміно}феніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на (S)-(-)-1-фенілетиламін і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187A в прикладі 189A.

45 Приклад 379

N-[(2-хлор-5-фтор-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Приклад 379A

2-хлор-5-фтор-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно]бензолсульфонамід

50 2-хлор-4,5-дифторбензолсульфонамід (0,683 г), (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанамін (0,346 г), N, N-діізопропілетиламін (0,681 мл) і діоксан (10 мл) нагрівали при 65 °C протягом 2,5 днів. Додавали ще (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанамін (0,346 г) і N, N-діізопропілетиламін (0,681 мл) і продовжували нагрівання при 70 °C протягом 1,5 днів. Реакційну суміш концентрували і хроматографували на колонці з силікагелем з використанням 0-3 % метанолу в хлористому метилені як елюент. Отриману тверду речовину розтирали з хлористим метиленом, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 379B

N-[(2-хлор-5-фтор-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 26С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 379А в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ м. год. 11,23 (с, 1H), 11,02 (с, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,44 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,95 (м, 1H), 6,88 (м, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,44 (м, 1H), 6,09 (д, 1H), 3,82 (дд, 2H), 3,22 (м, 2H), 3,03 (м, 6H), 2,72 (м, 2H), 2,14 (м, 6H), 1,94 (м, 2H), 1,81 (м, 1H), 1,61 (м, 2H), 1,37 (т, 2H), 1,18 (м, 2H), 0,91 (с, 6H).

Приклад 380

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксіетоксі)етил]тіо}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Приклад 380А

4-(2-(2-Метоксіетоксі)етилтіо)-3-нітробензолсульфонамід

У круглодонну колбу на 100 мл вміщували гідрид натрію (0,6 г) в тетрагідрофурані (10 мл), отримуючи суспензію. Повільно додавали 2-(2-метоксіетоксі)етантіол (1 г). Після перемішування суміші протягом 30 хвилин повільно додавали 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (1,616 г) в 10 мл тетрагідрофурану. Після перемішування суміші протягом ночі повільно додавали воду і використовували етилацетат (20 мл × 3) для екстрагування продукту. Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування і концентрування суміші сирий продукт вносили на колонку з силікагелем і очищали, елюючи 0-10 % метанолу в хлористому метилені.

Приклад 380В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксіетоксі)етил]тіо}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 380А в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,34 (м, 5H), 7,05 (д, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,55 (дд, 1H), 6,30 (м, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,67 (т, 2H), 3,54 (м, 2H), 3,43 (м, 2H), 3,21 (м, 5H), 2,95 (м, 4H), 2,71 (с, 2H), 2,17 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 381

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксіетоксі)етил]тіо}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 380А і сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 55В в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,06 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,18 (т, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,87 (т, 1H), 6,60 (дд, 1H), 6,22 (м, 3H), 3,68 (т, 2H), 3,55 (м, 2H), 3,43 (м, 2H), 3,22 (м, 5H), 2,94 (м, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 382

4-(4-{[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-[(4-(метилсульфоніл)феніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F на 4-(метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 1H), 8,05 (м, 4H), 7,51 (д, 1H), 7,38 (м, 4H), 7,14 (м, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,85 (д, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,05 (м, 4H), 2,79 (м, 2H), 2,21 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 383

4-(4-{[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)-N-[(4-(метилсульфоніл)феніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F на 4-(метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід і сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 55В в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,26 (с, 1H), 7,96 (м, 4H), 7,54 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,97 (т, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,37 (д, 1H), 6,30 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,08 (м, 4H), 2,84 (м, 2H), 2,26 (м, 6H), 1,97 (с, 2H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 384

4-(4-{[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індол-5-ілокси)бензамід

Приклад 384А

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 297А, замінюючи (1,4-діоксан-2-іл)метанол на (2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)метанол.

Приклад 384В

4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-([2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано в прикладі 175F, замінюючи сполуку прикладу 175E і сполуку прикладу 1F на сполуку прикладу 26C і сполуку прикладу 384A, відповідно. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 2H), 8,38 (д, 1H), 8,05 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,31-7,43 (м, 5H), 7,15 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,98-4,07 (м, 2H), 3,54-3,67 (м, 2H), 3,05 (с, 4H), 2,78 (с, 2H), 2,09-2,31 (м, 7H), 1,95 (с, 2H), 1,56-1,68 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,08-1,27 (м, 8H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 385  
4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({5-ціано-6-[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід  
Приклад 385A

5-Бром-6-((4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід  
Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанол на сполуку прикладу 306C в прикладі 329B.

Приклад 385B  
5-Ціано-6-((4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід  
Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 329B сполукою прикладу 385A в прикладі 333A.

Приклад 385C  
4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({5-ціано-6-[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід  
Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 385B в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,10 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,34-7,38 (м, 4H), 7,04-7,06 (м, 3H), 6,79 (дд, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,17 (д, 1H), 4,28 (д, 2H), 3,76-3,79 (м, 2H), 3,56-3,62 (м, 2H), 3,07 (уш.с, 4H), 2,12-2,17 (м, 4H), 1,96 (с, 2H), 1,80-1,84 (м, 2H), 1,40 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 386  
4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-ціано-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід  
Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 55B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 335A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,20 (с, 1H), 8,67 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,26 (т, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,90 (т, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,31 (д, 1H), 6,30 (д, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,30 (д, 2H), 3,88 (дд, 2H), 3,35 (м, 2H), 3,12 (уш.с, 4H), 2,96 (уш.с, 2H), 2,40 (уш.с, 4H), 2,16 (уш.м, 2H), 2,06 (м, 1H), 1,98 (с, 2H), 1,65 (д, 2H), 1,41 (т, 2H), 1,36 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 387  
4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-хлор-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід  
Приклад 387A  
5,6-Дихлорпіридин-3-сульфонамід  
Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 5-бром-6-хлорпіридин-3-сульфонілхлорид на 5,6-дихлорпіридин-3-сульфонілхлорид в прикладі 329A.

Приклад 387B  
5-Хлор-6-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід  
Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 329A сполукою прикладу 387A в прикладі 329B.

Приклад 387C  
4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-хлор-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід  
Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 55B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 387B в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,24 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,28 (т, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,95 (т, 1H), 6,71 (дд, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,30 (д, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,26 (д, 2H), 3,88 (дд, 2H), 3,35 (м, 2H), 3,09 (уш.с, 4H), 2,85 (уш.с, 2H), 2,30 (уш.с, 4H), 2,15 (уш.м, 2H), 2,07 (м, 1H), 1,96 (с, 2H), 1,65 (д, 2H), 1,41 (т, 2H), 1,35 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 388  
4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-ціано-6-(2-морфолін-4-ілетокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

## Приклад 388А

5-Бром-6-(2-морфолінетокси)піридин-3-сульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанол на 2-морфолінетанол в прикладі 329В.

## 5 Приклад 388В

5-Ціано-6-(2-морфолінетокси)піридин-3-сульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 329В сполукою прикладу 388А в прикладі 335А.

## Приклад 388С

## 10 4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-ціано-6-(2-морфолін-4-ілетокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 388В в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,09 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,34-7,36 (м, 4H), 7,04-7,06 (м, 3H), 6,78 (дд, 1H), 6,63 (д, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,61 (т, 2H), 3,58 (м, 4H), 3,05 (уш.с, 4H), 2,89 (уш.с, 4H), 2,65 (уш.с, 4H), 2,32-2 (уш.с, 2H), 2,15 (уш.с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

## Приклад 389

4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([3-нітро-4-([1-тетрагідро-2Н-піран-4-іл]піперидин-4-іл)окси]феніл)сульфоніл)бензамід

## 20 Приклад 389А

1-(Тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-ол

Піперидин-4-ол (7,8 г) і дигідро-2Н-піран-4(3Н)-он (5,0 г) розчиняли в ізопропілаті титану(IV) (30 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали метанол (40 мл) і охолоджували реакційну суміш до 0 °С. Додавали NaBH<sub>4</sub> (3,8 г) у вигляді декількох порцій протягом однієї години. Через дві години додавали 1N водний NaOH, після чого додавали етилацетат. Після фільтрування через целіт шари розділяли, водний шар екстрагували етилацетатом, а об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Сиру речовину очищали колонковою хроматографією з використанням CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> з 5-10 % 7N NH<sub>3</sub> в метанолі.

## Приклад 389В

## 30 3-Нітро-4-(1-тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-ілокси)бензолсульфонамід

Сполуку прикладу 389А (370 мг) розчиняли в тетрагідрофурані (10 мл) і додавали 95 % NaN (200 мг). Після перемішування протягом 10 хвилин додавали 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (420 мг) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш очищали колонковою хроматографією з використанням CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> з 6-10 % 7N NH<sub>3</sub> в метанолі, з подальшим суспендуванням в діетиловому ефірі і відфільтровуванням твердого продукту.

## Приклад 389С

4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([3-нітро-4-([1-тетрагідро-2Н-піран-4-іл]піперидин-4-іл)окси]феніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 26С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 389В в прикладі 1G, за винятком того, що для хроматографії використовували 5-7 % метанолу в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,07 (уш.с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,33 (м, 5H), 7,04 (м, 3H), 6,77 (дд, 1H), 6,58 (д, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,85 (с, 1H), 3,93 (дд, 2H), 3,27 (м, 4H), 2,98 (уш.м, 7H), 2,72 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 2,04 (м, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,84 (м, 4H), 1,55 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

## Приклад 390

4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-([4-морфолін-4-ілбут-2-иніл)окси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід

## 50 Приклад 390А

4-Морфолінбут-2-ин-1-ол

До суміші морфоліну (4,36 г) в толуолі (15 мл) додавали 4-хлорбут-2-ин-1-ол (2,09 г) в толуолі (5 мл). Суміш перемішували при 85 °С протягом три годин. Після охолодження тверду речовину відфільтровували. Фільтрат піддавали перегонці у вакуумі, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

## Приклад 390В

4-(4-морфолінбут-2-инілокси)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанол сполуку прикладу 390А в прикладі 279А.

## 60 Приклад 390С

4-(4-{[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-({[4-(морфолін-4-ілбут-2-иніл)окси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 390В в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 1Н), 8,40 (д, 1Н), 8,11 (дд, 1Н), 7,49-7,53 (м, 2Н), 7,39-7,42 (м, 4Н), 7,34 (д, 2Н), 7,17 (д, 1Н), 7,04 (д, J=8,54 Гц, 2Н), 6,85 (дд, 1Н), 6,64 (дд, 1Н), 6,40 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 5,15 (с, 2Н), 3,52-3,54 (м, 4Н), 3,04 (уш.с, 4Н), 2,78 (уш.с, 2Н), 2,37-2,39 (м, 4Н), 2,12-2,20 (уш.с, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Приклад 391

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-етиніл-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід

Приклад 391А

6-((Тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)-5-((триізопропілсиліл)етиніл)піридин-3-сульфонамід

Сполуку прикладу 329В (0,176 г), хлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,176 г), йодиди міді(I) (0,010 г), диметилацетамід (2,5 мл) і триетиламін (0,105 мл) змішували, продували азотом і перемішували протягом 2 хвилин. Додавали (триізопропіл)ацетилен (0,135 мл) і знов продували реакційну суміш азотом, нагрівали до 60°C протягом ночі, розбавляли етилацетатом, промивали водою і насиченим розчином солі, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, концентрували і хроматографували на силікагелі з використанням 10-30 % етилацетату в гексанах як елюента, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 391В

5-Етиніл-6-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Сполуку прикладу 391А (0,205 г) в тетрагідрофурані (3 мл) при температурі навколишнього середовища обробляли фторидом тетрабутиламонію (1М в тетрагідрофурані) (0,906 мл) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин. Додавали ще фториду тетрабутиламонію (1М в тетрагідрофурані) (1,8 мл) і перемішували суміш при 40 °С протягом 45 хвилин. Додавали твердий фторид тетрабутиламонію (0,253 г) і продовжували нагрівання протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували і хроматографували на силікагелі з використанням 0-2 % метанолу в хлористому метилені як елюента, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 391С

4-(4-{[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-етиніл-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 55В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 391В в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ м. год. 11,23 (с, 1Н), 8,50 (д, 1Н), 8,09 (д, 1Н), 7,56 (д, 1Н), 7,34 (м, 2Н), 7,28 (м, 1Н), 7,18 (д, 1Н), 7,04 (м, 2Н), 6,98 (т, 1Н), 6,70 (дд, 1Н), 6,44 (д, 1Н), 6,27 (м, 2Н), 4,55 (с, 1Н), 4,25 (д, 2Н), 3,87 (дд, 2Н), 3,34 (м, 2Н), 3,06 (м, 4Н), 2,81 (м, 1Н), 2,20 (м, 6Н), 2,04 (м, 1Н), 1,96 (м, 2Н), 1,65 (дд, 2Н), 1,35 (м, 5Н), 0,92 (м, 6Н).

Приклад 392

4-(4-{[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-ціано-6-(2-морфолін-4-ілетокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 55В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 388В в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,15 (с, 1Н), 10,99 (с, 1Н), 8,64 (д, 1Н), 8,33 (д, 1Н), 7,58 (д, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,24 (м, 1Н), 7,07 (м, 3Н), 6,89 (м, 1Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,26 (м, 3Н), 4,59 (т, 2Н), 3,58 (м, 4Н), 3,05 (м, 4Н), 2,87 (м, 4Н), 2,62 (м, 4Н), 2,24 (м, 6Н), 1,98 (м, 2Н), 1,40 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

Приклад 393

4-(4-{[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-ціано-6-((4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1Н-індол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 55В і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 385В в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 1Н), 8,66 (с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 7,58 (д, 1Н), 7,36 (д, 2Н), 7,25 (с, 1Н), 7,07 (м, 3Н), 6,89 (м, 1Н), 6,68 (м, 1Н), 6,27 (м, 3Н), 4,60 (с, 1Н), 4,54 (с, 1Н), 3,78 (м, 2Н), 3,60 (м, 2Н), 3,33 (м, 2Н), 3,09 (м, 4Н), 2,92 (м, 2Н), 2,36 (м, 2Н), 2,16 (м, 2Н), 1,97 (с, 2Н), 1,87 (м, 4Н), 1,40 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

Приклад 394

4-(4-{[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({[4-[(3-гідрокси-4-метоксифеніл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-індол-5-ілокси)бензамід



Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксietил)піперидин-4-іламін на 5-аміно-2-метоксифенол і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 187A в прикладі 189A.

#### Приклад 395

5 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(2,3-дигідро-1H-індол-4-ілокси)-N-([4-([1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку прикладу 103 (676 мг) і NaCNBH<sub>3</sub> (49 мг) з'єднували в оцтовій кислоті (10 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували сумішшю 95/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/метанол. Органічний шар концентрували, а сиру речовину очищали препаративною ВЕРХ з використанням колонки C18, 250×50 мм, 10 мкм, і елюванням з градієнтом 20-100 % CH<sub>3</sub>CN vs. 0,1 % трифтороцтової кислоти у воді, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді біс-трифторацетатної солі. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,57 (уш.с, 1H), 9,70, 9,50 (обидва дуже ш.с, весь 2H), 8,57 (д, 1H), 8,20 (уш.д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,26 (д, 1H), 7,10 (д, 2H), 6,82 (дд, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,40 (д, 1H), 6,27 (д, 1H), 5,94 (д, 1H), 4,00, 3,70 (обидва дуже ш.м, весь 8H), 3,55 (дуже ш.м, 3H), 3,42 (т, 2H), 3,37 (дуже ш.м, 1H), 3,10 (уш.м, 2H), 2,80 (м, 6H), 2,20 (уш.м, 4H), 2,03 (с, 2H), 1,82 (уш.м, 2H), 1,46 (т, 2H), 0,96 (с, 6H).

#### Приклад 396

20 4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(піридин-3-іламіно)бензамід

#### Приклад 396A

Метил 4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-2-(піридин-3-іламіно)бензоат

25 Розчин сполуки прикладу 18E (500 мг), карбонату цезію (429 мг), ацетату паладію(II) (21 мг), рац-2,2'-біс(дифенілфосфін)-1,1'-динафтилу (58,5 мг) і толуолу (6,4 мл) дегазували N<sub>2</sub>. Суміш перемішували при 115 °C протягом 5 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури додавали піридин-3-амін (106 мг) і знов дегазували реакційну суміш N<sub>2</sub> і перемішували при 115 °C протягом 45 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом і промивали водою, насиченим розчином солі, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1 % метанолу, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

#### Приклад 396B

4-(4-((2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-2-(піридин-3-іламіно)бензойна кислота, 2 хлористоводнева кислота

35 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 224C сполукою прикладу 396A в прикладі 224D.

#### Приклад 396C

4-(4-((2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(4-(1-метилпіперидин-4-іламіно)-3-нітрофенілсульфоніл)-2-(піридин-3-іламіно)бензамід

40 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 396B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 21A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,32-11,40 (уш.с, 1H), 9,21-9,39 (уш.с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,09 (дд, 1H), 7,98-8,07 (м, 1H), 7,94 (дд, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,52-7,58 (м, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,24-7,30 (м, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,08 (д, 2H), 6,53 (д, 1H), 6,33 (дд, 1H), 3,81-3,96 (уш.с, 2H), 3,02-3,12 (уш.с, 6H), 2,67-2,80 (м, 5H), 2,07-2,32 (м, 8H), 1,98 (с, 3H), 1,70-1,85 (уш.с, 1H), 1,41 (т, 3H), 0,95 (с, 6H).

#### Приклад 397

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([1-тетрагідро-2H-піран-4-іл]піперидин-4-іл)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(піридин-3-іламіно)бензамід

50 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 396B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 173C в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 9,10-9,33 (уш.с, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,12 (дд, 1H), 8,00-8,07 (м, 1H), 7,96 (дд, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,53-7,59 (м, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,25-7,31 (м, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,09 (д, 2H), 6,53 (с, 1H), 6,36 (м, 1H), 4,28-4,75 (уш.с, 1H), 3,90-4,09 (м, 8H), 3,51-3,61 (м, 2H), 3,35 (м, 8H), 3,01-3,18 (уш.с, 4H), 2,15-2,26 (м, 1H), 1,88-2,09 (м, 5H), 1,56-1,86 (м, 4H), 1,44 (т, 2H), 0,96 (с, 6H).

#### Приклад 398

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([1-тетрагідро-2H-піран-4-іл]піперидин-4-іл)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(піридин-3-ілокси)бензамід

60 Приклад 398A

Метиловий ефір 4-фтор-2-(піридин-3-ілокси)бензойної кислоти

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи етил 2,4-дифторбензоат на метил 2,4-дифторбензоат і 5-гідроксііндазол на 3-гідроксипіридин в прикладі 20A.

Приклад 398B

5 Метиловий ефір 4-{4-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-енілметил]піперазин-1-іл}-2-(піридин-3-ілокси)бензойної кислоти

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 20A сполукою прикладу 398A в прикладі 20D.

Приклад 398C

10 4-{4-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-енілметил]піперазин-1-іл}-2-(піридин-3-ілокси)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 398B в прикладі 1E.

Приклад 398D

15 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(піридин-3-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 398C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 173C в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,36 (д, 1H), 8,11 (т, 1H), 8,08 (т, 2H), 7,70 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,15 (дд, 1H), 7,10-7,03 (м, 3H), 7,00 (дд, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,43 (д, 1H), 3,99-3,93 (м, 3H), 3,86 (м, 1H), 3,13 (м, 6H), 2,78 (уш.с, 2H), 2,30-2,05 (м, 10H), 1,98 (уш.с, 2H), 1,92-1,67 (м, 6H), 1,57 (м, 2H), 1,41 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 399

25 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно}феніл)сульфоніл)-2-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-ілокси)бензамід

Приклад 399A

Трет-бутил 5-гідрокси-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат

30 Суміш солі 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-олу хлористоводневої кислоти (1,0 г), ди-трет-бутилдикарбонату (1,27 г) і 1,0 N NaOH (14,5 мл) в діоксані (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розподіляли між водою і етилацетатом. Водний шар нейтралізовували 5 % HCl. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

35 Приклад 399B

Трет-бутил 5-(2-етоксикарбоніл)-5-фторфенокси)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 5-гідроксііндазол сполукою прикладу 399A в прикладі 20A.

Приклад 399C

40 Трет-бутил 5-(5-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-2-(етоксикарбоніл)фенокси)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 20A сполукою прикладу 399B в прикладі 20D.

Приклад 399D

45 2-(2-(Трет-бутоксикарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 399C в прикладі 1E.

Приклад 399E

50 Ангідрид 2-(2-(трет-бутоксикарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойної 3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)бензолсульфо кислоти

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 399D в прикладі 177.

55 Приклад 399F

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно}феніл)сульфоніл)-2-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-ілокси)бензамід

60 Суміш сполуки прикладу 399E (0,058 г) і трифтороцтової кислоти (1 мл) в хлористому метилені (10 мл) перемішували протягом 2 годин. Розчинник видаляли, а залишок розчиняли в

етилацетаті. Потім його промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , насиченим розчином солі, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  8,36 (т, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,93-6,97 (м, 2H), 6,73 (д, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,33 (д, 1H), 6,26 (д, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,85 (дд, 2H), 3,05-3,09 (м, 6H), 2,77 (с, 2H), 2,17-2,24 (м, 6H), 1,98-1,99 (м, 2H), 1,60-1,63 (м, 2H), 1,41 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

#### Приклад 400

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

#### Приклад 400A

Трет-бутиловий ефір 4-гідроксііндазол-1-карбонової кислоти і трет-бутиловий ефір 4-гідроксііндазол-2-карбонової кислоти

4-гідроксііндазол (3,94 г) додавали до тетрагідрофурану (250 мл) і охолоджували до 0 °C на бані з льодом. Додавали гідрид натрію (60 % дисперсію з мінеральному маслі, 1,23 г) і перемішували суміш при 0 °C протягом 5 хвилин. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували ще протягом 20 хвилин. Суміш знов охолоджували до 0 °C на бані з льодом і додавали трет-бутилдиметилхлорсилан (4,65 г). Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Об'єм розчинника зменшували у вакуумі, залишок фільтрували у вакуумі через шар силікагелю і промивали етилацетатом, і видаляли розчинник у вакуумі. До залишку додавали ацетонітрил (200 мл), ди-трет-бутилдикарбонат (7,06 г) і 4-(диметиламіно)піридин (0,359 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом три годин і видаляли розчинник у вакуумі. До залишку додавали тетрагідрофуран (200 мл) і фторид тетрабутиламонію (1M в тетрагідрофурані, 82 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом чотирьох днів, розчинник видаляли у вакуумі, а залишок розчиняли в етилацетаті. Суміш промивали насиченим водним хлористим амонієм, промивали насиченим водним розчином солі і сушили над безводним сульфатом натрію. Суміш фільтрували у вакуумі через силікагель і видаляли розчинник у вакуумі, отримуючи суміш двох продуктів, які використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

#### Приклад 400B

Метилловий ефір 4-фтор-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензойної кислоти

Сполуку прикладу 400A (5,56 г) додавали до дигліму (200 мл) і додавали трет-бутилат калію (1M в тетрагідрофурані, 30,8 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, додавали метил 2,4-дифторбензоат і нагрівали суміш при 115 °C протягом 16 годин. Суміш охолоджували, розчинник видаляли у вакуумі, залишок розчиняли в хлористому метилені (100 мл) і додавали трифтороцтову кислоту (22,6 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, розчинник видаляли у вакуумі, залишок розчиняли в етилацетаті і промивали насиченою водною сумішшю гідрокарбонату натрію і сушили органічний шар над безводним сульфатом натрію. Речовину очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 30 % етилацетату (в гексані) з підвищенням до 40 % етилацетату (в гексані).

#### Приклад 400C

Метилловий ефір 2-(1H-індазол-4-ілокси)-4-піперазин-1-іл бензойної кислоти

Сполуку прикладу 400B (2,00 г) і піперазин (2,71 г) додавали до диметилсульфоксиду (60 мл) і нагрівали при 100 °C протягом 1 години. Суміш охолоджували, додавали до хлористого метилену, двічі промивали водою, промивали насиченою водною сумішшю гідрокарбонату натрію і сушили над безводним сульфатом натрію. Після фільтрування розчинник видаляли у вакуумі.

#### Приклад 400D

Метилловий ефір 4-{4-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-енілметил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензойної кислоти

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід сполукою прикладу 218A і трет-бутилу піперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 400C в прикладі 1A.

#### Приклад 400E

4-{4-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-енілметил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 400D в прикладі 1E.

#### Приклад 400F

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 400Е в прикладі 1G. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 13,09 (с, 1Н), 8,56 (т, 1Н), 8,38 (д, 1Н), 7,80 (с, 1Н), 7,56 (дд, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,36 (д, 2Н), 7,16-7,05 (м, 4Н), 6,99 (д, 1Н), 6,80 (дд, 1Н), 6,52 (д, 1Н), 6,19 (дд, 1Н), 3,87 (дд, 2Н), 3,25-3,12 (м, 6Н), 2,78 (м, 2Н), 2,30-2,16 (м, 6Н), 1,97 (уш.с, 2Н), 1,90 (м, 1Н), 1,63 (м, 2Н), 1,53 (м, 1Н), 1,40 (т, 2Н), 1,29 (м, 3Н), 0,94 (с, 6Н).

Приклад 401

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіперидин-4-іл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 401А

N-[(4-хлор-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 400Е і сполуку прикладу 1F 4-хлор-3-нітробензолсульфонамідом в прикладі 1G. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (с, 1Н), 8,17 (уш.с, 1Н), 7,75 (с, 1Н), 7,73 (д, 1Н), 7,66-7,61 (м, 2Н), 7,38 (д, 2Н), 7,11-7,01 (м, 4Н), 6,79 (дд, 1Н), 6,54 (д, 1Н), 6,10 (дд, 1Н), 3,38-3,05 (м, 8Н), 2,73 (уш.с, 2Н), 2,19 (м, 2Н), 2,00 (уш.с, 2Н), 1,44 (т, 2Н), 0,95 (с, 6Н).

Приклад 401В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіперидин-4-іл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін сполукою прикладу 178В і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід сполукою прикладу 401А в прикладі 189А. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 13,05 (уш.с, 1Н), 8,35 (д, 1Н), 8,13 (д, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,61-7,52 (м, 2Н), 7,35 (д, 2Н), 7,11-7,03 (м, 4Н), 6,98 (д, 1Н), 6,77 (дд, 1Н), 6,48 (д, 1Н), 6,18 (м, 1Н), 3,69-3,52 (м, 4Н), 3,12 (м, 6Н), 2,76 (уш.с, 2Н), 2,67 (м, 4Н), 2,28-2,16 (м, 6Н), 2,09-2,01 (м, 2Н), 1,97 (уш.с, 2Н), 1,95 (м, 2Н), 1,50-1,38 (м, 6Н), 0,93 (с, 6Н).

Приклад 402

Транс-4-(4-{[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)-N-({4-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін транс-4-морфолін-4-ілциклогексиламіном і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід сполукою прикладу 401А в прикладі 189А. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 13,02 (уш.с, 1Н), 8,35 (д, 1Н), 8,12 (м, 1Н), 7,75 (с, 1Н), 7,65-7,55 (м, 2Н), 7,35 (д, 2Н), 7,10-7,03 (м, 4Н), 6,97 (м, 1Н), 6,76 (дд, 1Н), 6,44 (м, 1Н), 6,17 (т, 1Н), 3,95 (м, 2Н), 3,77 (м, 1Н), 3,62 (м, 1Н), 3,10 (м, 6Н), 2,75 (уш.с, 2Н), 2,28-2,14 (м, 8Н), 2,06 (м, 2Н), 1,97 (уш.с, 2Н), 1,85 (м, 2Н), 1,71 (м, 2Н), 1,55 (м, 4Н), 1,40 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

Приклад 403

2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 403А

Метил 4-фтор-2-(3-фтор-2-нітрофенокси)бензоат

До розчину метил 4-фтор-2-гідроксибензоату (3,0 г) в тетрагідрофурані (65 мл) порціями додавали трет-бутилат калію (1,979 г). Отриманий розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин і додавали по краплях розчин 1,3-дифтор-2-нітробензолу (2,338 г) в тетрагідрофурані (15 мл). Через 1 годину реакційну суміш нагрівали при кипінні протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили водою (10 мл), розбавляли насиченим розчином солі (75 мл) і екстрагували хлористим метилом (2×75 мл). Сирий продукт виділяли концентруванням і очищали на силікагелі, елюючи з поступовим градієнтом 10, 20, 50 % етилацетату в гексані, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 403В

Метил 2-(3-біс(4-метоксифеніл)метиламіно)-2-нітрофенокси)-4-фторбензоат

До розчину сполуки прикладу 403А (3,82 г) і біс(4-метоксифеніл)метанаміну (4,51 г) в N-метил-2-піролідиноні (65 мл) додавали N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (4,30 мл) і нагрівали суміш при 100 °С протягом 24 годин. Сирий продукт, виділений концентруванням, очищали на силікагелі і елювали з поступовим градієнтом 10, 25 і 65 % етилацетату в гексані, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 403С

Метил 2-(2-аміно-3-(біс(4-метоксифеніл)метиламіно)фенокси)-4-фторбензоат

До розчину сполуки прикладу 403B (2,76 г) в тетрагідрофурані (125 мл) в посудині для роботи під тиском з нержавіючої сталі додавали нікелевий каталізатор (2,76 г). Суміш перемішували протягом 1 години в атмосфері водню при 30 фунтах/кв.дюйм при температурі навколишнього середовища. Суміш фільтрували через нейлонову мембрану, щоб видалити каталізатор, і концентрували, отримуючи продукт.

#### Приклад 403D

Метил 2-(1-(біс(4-метоксифеніл)метиламіно)-1H-бензо[d]імідазол-4-ілокси)-4-фторбензоат

До розчину сполуки прикладу 403C (1,25 г) в триетил-орто-форміаті (30 мл) додавали концентровану хлористоводневу кислоту (0,75 мл). Суміш перемішували протягом 18 годин, гасили повільним доданням 50 % насиченого водного розчину карбонату натрію (100 мл) і екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Сирий продукт виділяли концентруванням і очищали на силікагелі і елюювали з поступовим градієнтом 25, 50 і 70 % етилацетату в гексані, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

#### Приклад 403E

Метил 2-(1-(біс(4-метоксифеніл)метил)-1H-бензо[d]імідазол-4-ілокси)-4-(піперазин-1-іл)бензоат

Розчин сполуки прикладу 403D (500 мг) і піперазину (420 мг) в диметилсульфоксиді (9 мл) нагрівали при 100 °C протягом 3 годин. Сирий продукт виділяли концентруванням і після водної обробки очищали на силікагелі і елюювали з поступовим градієнтом 5 % і 10 % метанолу в хлористому метилені, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

#### Приклад 403F

Метил 2-(1-(біс(4-метоксифеніл)метил)-1H-бензо[d]імідазол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

До розчину сполуки прикладу 403E (430 мг) і сполуку прикладу 218A (259 мг) в хлористому метилені (13 мл) додавали порціями триацетоксиборгідрид натрію (323 мг). Після перемішування протягом 42 годин реакційну суміш повільно гасили насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (80 мл) і екстрагували метиленхлоридом (2×70 мл). Сирий продукт виділяли концентруванням і очищали на силікагелі і елюювали з поступовим градієнтом 0, 2 % і 10 % метанолу в метиленхлориді, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

#### Приклад 403G

2-(1-(Біс(4-метоксифеніл)метил)-1H-бензо[d]імідазол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

До розчину сполуки прикладу 403F (545 мг) в суміші метанолу (7,50 мл) і тетрагідрофурану (7,50 мл) додавали розчин гідроксиду натрію (269 мг) у воді (3,0 мл). Суміш нагрівали при 50 °C протягом 18 годин, а потім концентрували. Залишок змішували з водою (100 мл) і доводили рН приблизно до 7 1M водною хлористоводневою кислотою. Суміш екстрагували 10 % метанолу в метиленхлориді (10×50 мл) і концентрували об'єднані органічні шари, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

#### Приклад 403H

2-(1-(Біс(4-метоксифеніл)метил)-1H-бензо[d]імідазол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)фенілсульфоніл)бензамід

До розчину сполуки прикладу 403G (200 мг), сполуки прикладу 1F (99 мг), триетиламіну (0,122 мл), N, N-диметилпіридин-4-аміну (77 мг) в суміші хлористого метилену (8 мл) і N, N-диметилформаміду (1 мл) додавали сіль N<sup>1</sup>-((етиліміно)метилен)-N<sub>3</sub>, N<sub>3</sub>-диметилпропан-1,3-діаміну хлористоводневої кислоти (96 мг). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин, а потім концентрували. Сирий продукт очищали на силікагелі, елюючи з поступовим градієнтом 80 і 100 % етилацетату в гексані, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

#### Приклад 403I

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно}феніл)сульфоніл)бензамід

Розчин сполуки прикладу 403H (174 мг) і хлористого метилену (25 мл) охолоджували на бані з льодом і повільно додавали по краплях 2,2,2-трифтороцтову кислоту (25 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин в атмосфері азоту і прибирали баню з льодом. Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин, а потім концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією із оберненими фазами з буфером з ацетату амонію в ацетонітрилі, отримуючи вказану в заголовку сполуку. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,30 (д, 1H), 8,69 (т, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,42 (дд, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,26 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,94 (д, 1H), 6,72-6,66 (м, 2H), 5,53 (м, 2H), 3,98 (м, 2H), 3,32 (м, 2H), 3,18 (т, 2H), 2,03 (м, 4H),

2,76 (с, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,13 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,83 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,40-1,29 (м, 4H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 404

5 N-((5-Хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Приклад 404A

5-Хлор-6-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

10 Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 329A сполукою прикладу 387A і (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанол сполукою прикладу 306C в прикладі 329B.

Приклад 404B

N-((5-Хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

15 Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 404A і сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 400E в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 13,09 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,03-7,10 (м, 4H), 6,79 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,13 (д, 1H), 4,50 (д, 2H), 3,76-3,81 (м, 2H), 3,57-3,63 (м, 2H), 3,04 (уш.с, 4H), 2,84 (уш.с, 2H), 2,18 (м, 2H), 1,82-1,92 (м, 4H), 1,42 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 405

N-((5-Хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індол-4-ілокси)бензамід

25 Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 404A і сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 55B в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,21 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,27 (т, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,93 (т, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,36 (д, 1H), 6,28 (д, 1H), 6,26 (д, 1H), 4,51 (д, 2H), 3,73-3,79 (м, 2H), 3,55-3,61 (м, 2H), 3,08 (уш.с, 4H), 2,86 (уш.с, 2H), 2,31 (уш.с, 2H), 2,18 (м, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,79-1,90 (м, 4H), 1,36 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Приклад 406

4-(4-[[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((5-ціано-6-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

35 Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 385B і сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 400E в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 13,03 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,00-7,08 (м, 4H), 6,77 (дд, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,07 (д, 1H), 4,55 (д, 2H), 3,77-3,81 (м, 2H), 3,58-3,63 (м, 2H), 3,20 (уш.с, 4H), 2,19 (уш.с, 2H), 1,99 (с, 2H), 1,85-1,92 (м, 4H), 1,42 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 407

2-(1H-Бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[(3R)-1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-іл]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Приклад 407A

45 (R)-Трет-бутил 1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-ілкарбамат

До розчину (R)-трет-бутил піролідін-3-ілкарбамату (500 мг), 1,1-дифтор-2-йодетану (618 мг) в N, N-диметилформаміді (6 мл) додавали N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (1,403 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при 70 °C. Реакційну суміш концентрували і очищали сирий продукт на силікагелі і елюювали з поступовим градієнтом 0, 2 і 5 % метанолу в метиленхлориді, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 407B

(R)-1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-амін

55 До розчину сполуки прикладу 407A (525 мг) в суміші хлористого метилена (3 мл) і метанолу (2,0 мл) додавали хлористоводневу кислоту, 4M в діоксані (5,24 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин і концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 407C

(R)-4-(1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

60 До розчину сполуки прикладу 407B (468 мг) в тетрагідрофурані (20 мл), N-етил-N-ізопропан-2-аміні (2,193 мл) і N, N-диметилформаміді (2 мл) додавали 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (473 мг) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин. Сирий продукт виділяли

концентруванням і очищали на силікагелі, і елюювали з поступовим градієнтом 0,5, 2,5 і 5 % метанолу в метиленхлориді, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 407D

(R)-2-(1-(біс(4-метоксифеніл)метил)-1H-бензо[d]імідазол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-нітрофенілсульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 407C в прикладі 403H.

Приклад 407E

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-((3R)-1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-іл)аміно)-3-нітрофеніл]сульфонілбензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 403H сполукою прикладу 407D в прикладі 403I. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,26 (д, 1H), 8,60-8,55 (м, 2H), 8,39 (м, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,86 (д, 1H), 6,72-6,69 (м, 2H), 6,00-6,33 (м, 1H), 5,27 (м, 2H), 4,09 (м, 1H), 3,03 (м, 4H), 2,96-2,86 (м, 4H), 2,81-2,74 (м, 3H), 2,48 (м, 1H), 2,26 (м, 3H), 2,13 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,67 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 408

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 408A

2-(1-(біс(4-метоксифеніл)метил)-1H-бензо[d]імідазол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(4-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)-3-нітрофенілсульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 306D в прикладі 403H.

Приклад 408B

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 403H сполукою прикладу 408A в прикладі 403I. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,01 (д, 1H), 8,57 (м, 2H), 7,99 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,73-6,70 (м, 2H), 5,35 (м, 2H), 4,36 (с, 1H), 4,31 (с, 1H), 3,88 (м, 2H), 3,78 (м, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,15 (м, 4H), 2,07-1,92 (м, 6H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 409

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Приклад 409A

(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метилметансульфонат

Суміш сполуки прикладу 306C (1,4 г), метансульфонілхлориду (1,054 мл), триетиламіну (2,99 мл) і 4-(диметиламіно)піридин (0,051 г) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) перемішували при 0 °C протягом 2 годин, концентрували і хроматографували на силікагелі з використанням 30 % етилацетату в гексані як елюенту, отримуючи продукт.

Приклад 409B

2-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)ізоіндолін-1,3-діон

Суміш сполуки прикладу 409A (1,8 г) і фталіміду калію (2,356 г) в N, N-диметилформаміді (30 мл) нагрівали при 150 °C протягом ночі, розбавляли етилацетатом, промивали водою і насиченим розчином солі, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, концентрували і хроматографували на силікагелі з використанням 30 % етилацетату в гексані як елюенту, отримуючи продукт.

Приклад 409C

(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метанамін

Суміш сполуки прикладу 409B (1,4 г) і гідразину (1,548 мл) в етанолі (40 мл) нагрівали при 70 °C протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури, суспендували в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 мл) і видаляли тверду речовину фільтруванням. Фільтрат концентрували і хроматографували на силікагелі з використанням суміші 100:5:1 етилацетат/метанол/NH<sub>4</sub>OH як елюенту, отримуючи продукт.

Приклад 409D

4-((4-Фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Суміш 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (0,44 г), сполуку прикладу 409С (0,266 г) і триетиламіну (1,11 мл) в тетрагідрофурані (10 мл) нагрівали при 70 °С протягом ночі, розбавляли етилацетатом, промивали водою і насиченим розчином солі, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, концентрували і хроматографували на силікагелі з використанням 50 % етилацетату в гексанах як елюента, отримуючи продукт.

Приклад 409Е

4-(4-{{2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл}метил}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 409D і сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 400Е в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 13,09 (с, 1H), 8,59 (т, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,04-7,13 (м, 5H), 6,79 (дд, 1H), 6,51 (д, 1H), 6,18 (д, 1H), 3,70-3,79 (м, 4H), 3,50-3,56 (м, 2H), 3,15 (уш.с, 4H), 2,78 (уш.с, 2H), 2,32 (уш.с, 4H), 2,17 (уш.с, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,75-1,83 (м, 4H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 410

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{6-{{4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл}метокси}-5-(трифторметил)піридин-3-іл}сульфоніл}-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід

Приклад 410А

5-Нітро-3-(трифторметил)піридин-2-ол

3-(Трифторметил)піридин-2-ол (2,3 г) додавали до концентрованої сірчаної кислоти (15 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 5 хвилин. До розчину додавали по краплях азотну кислоту (димлячу) (6 мл) протягом 5 хвилин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і нагрівали при 50 °С протягом 3 годин. Після охолодження реакційну суміш виливали на лід (200 г) і три рази екстрагували суміш етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 410В

2-Хлор-5-нітро-3-(трифторметил)піридин

Суміш сполуки прикладу 410А (1,69 г), п'ятихлористого фосфору (2,03 г) і трихлористого фосфору (0,97 мл) нагрівали при 90 °С протягом 3 годин. Після охолодження реакційну суміш виливали на лід і три рази екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 1:9 етилацетат/гексан, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 410С

Суміш заліза (1,5 г) і хлориду амонію (2,38 г) у воді (40 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. До даної суспензії додавали сполуку прикладу 410В в метанолі (40 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційної суміші додавали ще заліза (1,8 г) і перемішували її ще протягом 3 годин. Тверду речовину з реакційної суміші відфільтровували, а фільтрат розподіляли між водою і етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 1:4 етилацетат/гексан, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 410D

6-Хлор-5-(трифторметил)піридин-3-сульфонілхлорид

При охолодженні льодом тіонілхлорид (4 мл) додавали по краплях до води (27 мл) протягом 20 хвилин. Суміш перемішували 12 годин протягом ночі, отримуючи розчин, що містить SO<sub>2</sub>. Окремо від цього до концентрованої HCl (20 мл) додавали сполуку прикладу 410С (1,14 г) в діоксані (5 мл) при 0 °С. Розчин перемішували протягом 5 хвилин. До даної суміші додавали по краплях нітрит натрію (0,44 г) у воді (6 мл) при 0 °С. Розчин перемішували при 0 °С протягом три годин. Протягом цього часу будь-які осади, які утворюються, роздавливали скляною паличкою, щоб гарантувати повну взаємодію сполуки прикладу 410С. До розчину, що містить SO<sub>2</sub>, додавали хлорид міді(I) (0,115 г). Потім до даного розчину додавали діазотовану сполуку прикладу 410С при 0 °С. Розчин перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі,



сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 1:20 етилацетат/гексани, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 410E

5 6-Хлор-5-(трифторметил)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи 5-бром-6-хлорпіридин-3-сульфонілхлорид на сполуку прикладу 410D в прикладі 329A.

Приклад 410F

10 Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 329A сполукою прикладу 410E і (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанол сполукою прикладу 306C в прикладі 329B.

Приклад 410G

4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([6-([4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-5-(трифторметил)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

15 Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 410F і сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 400E в прикладі 177.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  13,05 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,00-7,08 (м, 4H), 6,78 (дд, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,11 (д, 1H), 4,56 (д, 2H), 3,77-3,80 (м, 2H), 3,57-3,62 (м, 2H), 3,18 (уш.с, 2H), 2,32 (уш.с, 4H), 2,18 (уш.с, 2H), 1,99 (с, 2H), 1,81-1,90 (м, 4H), 1,42 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 411

4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-циклопропілморфолін-2-іл)метил]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

25 Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 400E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 432A в прикладі 1G.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  13,09 (с, 1H), 8,57 (м, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,38-7,31 (м, 3H), 7,11-7,07 (м, 3H), 6,97 (д, 1H), 6,80 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,84 (д, 1H), 3,24-3,10 (м, 6H), 2,93 (д, 2H), 2,76 (м, 2H), 2,73 (с, 2H), 2,34-2,10 (м, 8H), 1,97 (уш.с, 2H), 1,67 (м, 1H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H), 0,47-0,26 (м, 4H).

Приклад 412

4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4,4-дифторциклогексил)метил]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Приклад 412A

35 Трет-бутил (4,4-дифторциклогексил)метилкарбамат

Трет-бутил (4-оксоциклогексил)метилкарбамат (5 г) і трифторид діетиламіносірки (7,45 г) перемішували в хлористому метилені (100 мл) протягом 24 годин. Суміш гасили буфером з рН 7 (100 мл) і виливали в ефір (400 мл). Отриманий розчин розділяли, а органічний шар двічі промивали водою і один раз насиченим розчином солі, а потім концентрували, отримуючи сирий продукт і фторолефін в співвідношенні 3:2. Сирий продукт розчиняли в тетрагідрофурані (70 мл) і воді (30 мл) і додавали N-метилморфолін-N-оксид (1,75 г) і  $\text{OsO}_4$  (2,5 % мас. розчин в трет-бутанолі) і перемішували суміш протягом 24 годин. Потім додавали  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 г) і перемішували суміш протягом 30 хвилин. Після цього суміш розбавляли ефіром (300 мл) і розділяли отриманий розчин і двічі промивали водою і один раз насиченим розчином солі, і концентрували. Сирий продукт хроматографували на силікагелі з використанням 5-10 % етилацетату в гексані, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 412B

(4,4-Дифторциклогексил)метанамін

50 Розчин сполуки прикладу 412A (3 г) в хлористому метилені (35 мл), трифтороцтовій кислоті (15 мл) і триетилсилані (1 мл) перемішували протягом 2 годин. Розчин концентрували, потім концентрували з толуолу і залишали у високому вакуумі на 24 години. Напівтверду речовину розчиняли в суміші ефір/гексан і фільтрували, отримуючи продукт у вигляді солі трифтороцтової кислоти.

Приклад 412C

55 4-((4,4-Дифторциклогексил)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на сполуку прикладу 412B в прикладі 189A.

Приклад 412D

60 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4,4-дифторциклогексил)метил]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 400E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 412C в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 13,16 (с, 1H), 11,70 (уш.с, 1H), 8,65 (м, 1H), 8,44 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,61 (дд, 2H), 7,41 (д, 2H), 7,02-7,20 (м, 4H), 6,88 (дд, 1H), 6,58 (д, 1H), 6,26 (дд, 1H), 3,22 (м, 4H), 2,86 (м, 2H), 2,20-2,35 (м, 7H), 2,14 (с, 2H), 2,10 (м, 2H), 2,03 (м, 2H), 1,91 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,46 (м, 2H), 1,27-1,39 (м, 3H), 1,00 (с, 6H).

Приклад 413

N-[(5-хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно)піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Приклад 413A

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід сполукою прикладу 387A і (тетрагідропіран-4-іл)метиламін сполукою прикладу 409C в прикладі 1F.

Приклад 413B

N-[(5-хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно)піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 413A і сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 400E в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 13,14 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,31 (уш.с, 1H), 7,08-7,17 (м, 2H), 7,06 (д, 2H), 6,80 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,70-3,78 (м, 4H), 3,43-3,54 (м, 2H), 3,18 (уш.с, 4H), 2,81 (с, 2H), 2,26 (уш.с, 4H), 2,17 (уш.с, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,64-1,80 (м, 4H), 1,40 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 414

Транс-N-[(5-хлор-6-[(4-метоксициклогексил)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Приклад 414A

Цис-(4-метоксициклогексил)метанол і транс-(4-метоксициклогексил)метанол

Етил 4-метоксициклогексанкарбоксилат (1 г) в тетрагідрофурані (10 мл) обробляли 1,0 N LiAlH<sub>4</sub> в ТГФ (2 мл) при 0 °C. Суміш перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили водою (0,6 мл), потім 2,0 N водним NaOH (0,2 мл). Суміш перемішували ще протягом 20 хвилин і відфільтровували тверду речовину. Фільтрат розчиняли в етилацетаті, промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів.

Приклад 414B

5-Хлор-6-((транс-4-метоксициклогексил)метокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 329A сполукою прикладу 387A і (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанол сполукою прикладу 414A в прикладі 329B. Транс-ізомер виділяли флеш-хроматографією на колонці з силікагелем.

Приклад 414C

Транс-N-[(5-хлор-6-[(4-метоксициклогексил)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 414B і сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 400E в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 13,10 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,03-7,10 (м, 4H), 6,79 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,19 (д, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,20 (м, 4H), 3,07-3,10 (м, 2H), 2,93 (уш.с, 2H), 2,39 (с, 4H), 2,18 (с, 2H), 1,98-2,02 (м, 4H), 1,70-1,86 (м, 3H), 1,42 (т, 2H), 1,08-1,17 (м, 4H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 415

2-(1H-Бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-(2,2-дифторетил)морфолін-2-іл]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід

Приклад 415A

Трет-бутил 2-((2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін трет-бутил 2-(амінометил)морфолін-4-карбоксилатом в прикладі 1F.

Приклад 415B

## 4-(Морфолін-2-ілметиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Розчин сполуки прикладу 415A (0,8 г) в метиленхлориді (10 мл) і трифтороцтовій кислоті (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинники випарювали і розтирали осад з діетиловим ефіром. Отриману тверду речовину розчиняли у 5 % водному розчині карбонату натрію (20 мл). Розчин упарювали досуха і декілька разів розтирали отриману тверду речовину з 10 % розчином метанолу в хлористому метилені. В результаті випарювання органічного розчину отримували вказану в заголовку сполуку.

## Приклад 415C

## 4-((4-(2,2-Дифторетил)морфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

До розчину сполуки прикладу 415B (633 мг) в безводному N, N-диметилформаміді (10 мл) додавали карбонат натрію (254 мг) і 2,2-дифторетилйодид (422 мг). Після перемішування при 110 °C протягом 48 годин суміш концентрували. Залишок змішували з водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом. Сирий продукт очищали на колонці з силікагелем, елюючи 10 % метанолу в метиленхлориді, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

## Приклад 415D

## 2-(1H-Бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-(2,2-дифторетил)морфолін-2-іл]метил)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 415C в прикладі 428E. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,26 (д, 1H), 8,87 (т, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,37 (дд, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,96 (д, 1H), 6,72-6,69 (м, 2H), 6,31, 6,20, 6,09 (тт, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,86 (д, 1H), 3,68 (дт, 1H), 3,54-3,41 (м, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,97 (д, 1H), 2,83-2,75 (м, 4H), 2,69 (д, 1H), 2,35 (дт, 1H), 2,27-2,23 (м, 3H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

## Приклад 416

## 4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-фтор-6-([4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

## Приклад 416A

## 5-Бром-3-фтор-2-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)піридин

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанол сполукою прикладу 306C і 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід 5-бром-2,3-дифторпіридином в прикладі 279A.

## Приклад 416B

## Трет-бутил 5-фтор-6-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)піридин-3-ілкарбамат

Сполуку прикладу 416A (0,658 г), трет-бутилкарбамат (0,300 г), ацетат паладію(II) (0,024 г), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (0,093 г) і карбонат цезію (1,044 г) змішували в посудині на 20 мл з діоксаном (10,7 мл). Посудину продували азотом, закривали пробкою і перемішували при 100 °C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою і насиченим розчином солі, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, концентрували і хроматографували на силікагелі з використанням 20 % етилацетату в гексані як елюенту.

## Приклад 416C

## 5-фтор-6-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонілхлорид

При охолодженні льодом тіонілхлорид (1,563 мл) додавали по краплях протягом 20 хвилин до води (9 мл). Суміш перемішували протягом 12 годин, отримуючи SO<sub>2</sub>-вмісний розчин. Окремо від цього сполуку прикладу 416B (0,295 г) додавали до суміші діоксану (3,2 мл) і концентрованої HCl (8 мл) при 0 °C. Розчин перемішували протягом 15 хвилин, обробляли розчином нітриту натрію (0,065 г) у воді (2 мл) по краплях при 0 °C і перемішували при 0 °C протягом три годин. SO<sub>2</sub>-вмісний розчин охолоджували до 0 °C, послідовно обробляли хлоридом міді(I) (0,042 г) і діазотованою сумішшю і перемішували протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш розбавляли етилацетатом, а органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Концентрат хроматографували на силікагелі з використанням 5-10 % етилацетату в гексані як елюенту.

## Приклад 416D

## 5-Фтор-6-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Сполуку прикладу 416C (0,08 г) в ізопропанолі (2 мл) при 0 °C обробляли гідроксидом амонію (1,70 мл) і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували досуха, суспендували у воді, фільтрували, промивали водою і сушили у вакуумі, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

## Приклад 416E

4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-фтор-6-([4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 400Е і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 416D в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 14,67 (с, 1Н), 8,84 (д, 1Н), 8,38 (д, 1Н), 8,06 (д, 1Н), 8,00 (дд, 1Н), 7,46 (м, 2Н), 7,35 (д, 1Н), 7,12 (м, 3Н), 6,87 (м, 2Н), 6,47 (д, 1Н), 4,56 (д, 2Н), 3,80 (м, 4Н), 3,18 (м, 4Н), 2,83 (с, 2Н), 2,31 (т, 2Н), 2,24 (м, 4Н), 1,99 (с, 2Н), 1,86 (м, 4Н), 1,41 (т, 2Н), 0,96 (с, 6Н).

Приклад 417

2-(1Н-Бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([1-тетрагідро-2Н-піран-4-іл]піперидин-4-іл)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 417А

2-(1-(Біс(4-метоксифеніл)метил)-1Н-бензо[d]імідазол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-(1-тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-іламіно]феніл)сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 173С в прикладі 403Н.

Приклад 417В

2-(1Н-Бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([1-тетрагідро-2Н-піран-4-іл]піперидин-4-іл)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 403Н сполукою прикладу 417А в прикладі 403І. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,27 (м, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 8,47 (д, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,01 (д, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,43 (д, 2Н), 7,24 (м, 1Н), 7,18 (м, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 6,96 (д, 1Н), 6,70 (м, 2Н), 5,34 (м, 2Н), 4,03 (м, 2Н), 3,53 (м, 1Н), 3,31 (м, 2Н), 3,03 (м, 4Н), 2,82 (м, 2Н), 2,76 (с, 2Н), 2,42 (м, 1Н), 2,32 (м, 2Н), 2,26-2,19 (м, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,98 (м, 4Н), 1,67-1,52 (м, 6Н), 1,38 (м, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

Приклад 418

2-(1Н-Бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 418А

2-(1-(Біс(4-метоксифеніл)метил)-1Н-бенз[d]імідазол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-(4-(1-метилпіперидин-4-іламіно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 21А в прикладі 403Н.

Приклад 418В

2-(1Н-Бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 403Н сполукою прикладу 418А в прикладі 403І. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,25 (м, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 8,42 (м, 2Н), 8,02 (д, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,43 (д, 2Н), 7,23 (м, 1Н), 7,14 (д, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 6,92 (д, 1Н), 6,70 (м, 2Н), 5,52 (м, 2Н), 3,50 (м, 1Н), 3,03 (м, 4Н), 2,77 (с, 2Н), 2,68 (м, 2Н), 2,25 (м, 2Н), 2,20 (с, 3Н), 2,14 (м, 6Н), 1,97-1,90 (м, 4Н), 1,67 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

Приклад 419

N-([5-Хлор-6-([1-(ціанометил)-4-фторпіперидин-4-іл]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід

Приклад 419А

Трет-бутил 4-фтор-4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат

1-Трет-бутил 4-етил 4-фторпіперидин-1,4-дикарбоксилат (1,0 г) в тетрагідрофурані (10 мл) при 0 °С обробляли 1N розчином LiAlH<sub>4</sub> в тетрагідрофурані (2,54 мл), перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, послідовно обробляли по краплях водою (0,2 мл) і 2N розчином NaOH (0,6 мл) і перемішували протягом 1 години. Тверду речовину видаляли фільтруванням через шар діатомової землі, промиваючи етилацетатом. Фільтрат промивали водою і насиченим розчином солі, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 419В

Трет-бутил 4-((3-хлор-5-сульфоамілопіридин-2-ілокси)метил)-4-фторпіперидин-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанол сполукою прикладу 419А і 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід сполукою прикладу 387А в прикладі 279А.

Приклад 419С

- 5 Сіль 5-хлор-6-((4-фторпіперидин-4-іл)піридин-3-сульфонамід, 2-трифтороцтова кислота  
Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 1А сполукою прикладу 419В в прикладі 1В.

Приклад 419D

- 10 5-Хлор-6-((1-(ціанометил)-4-фторпіперидин-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід  
Сполуку прикладу 419С (0,166 г) в ацетонітрилі (3,00 мл) обробляли 2-хлорацетонітрилом (0,027 г) і карбонатом натрію (0,064 г), нагрівали при 60 °С протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури і хроматографували на силікагелі з використанням від 0 до 3 % метанолу CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> як елюенту. Отриману тверду речовину суспендували у воді, фільтрували, промивали водою і діетиловим ефіром і сушили у вакуумній печі при 80 °С, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 419Е

- 20 N-[(5-Хлор-6-((1-(ціанометил)-4-фторпіперидин-4-іл)метокси)піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід  
Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 400Е і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 419D в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 14,70 (с, 1H), 8,91 (д, 1H), 8,39 (д, 2H), 8,10 (д, 1H), 7,46 (м, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,11 (м, 3H), 6,87 (м, 2H), 6,50 (д, 1H), 4,49 (д, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,17 (м, 4H), 2,82 (с, 2H), 2,72 (м, 4H), 2,31 (м, 2H), 2,23 (м, 4H), 2,06 (м, 2H), 1,99 (с, 2H), 1,89 (м, 2H), 1,41 (т, 2H), 0,96 (с, 6H).

- 25 Приклад 420

4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(5-хлор-6-(тетрагідрофуран-3-ілметокси)піридин-3-іл)сульфоніл]-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід

Приклад 420А

- 30 5-Хлор-6-((тетрагідрофуран-3-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід  
Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 329А сполукою прикладу 387А і (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанол (тетрагідрофуран-3-іл)метанолом в прикладі 329В.

Приклад 420В

- 35 4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(5-хлор-6-(тетрагідрофуран-3-ілметокси)піридин-3-іл)сульфоніл]-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід  
Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 420В і сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 400Е в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 13,07 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,03-7,09 (м, 4H), 6,78 (дд, 1H), 6,51 (д, 1H), 6,13 (дд, 1H), 4,25-4,37 (м, 2H), 3,77-3,81 (м, 2H), 3,64-3,70 (м, 2H), 3,54-3,57 (м, 2H), 3,17 (уш.с, 4H), 2,89 (уш.с, 2H), 2,68-2,71 (м, 1H), 2,33 (м, 3H), 2,16-2,18 (м, 2H), 1,98-2,01 (м, 3H), 1,66-1,71 (м, 1H), 1,41 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 421

- 45 Транс-N-[(5-хлор-6-[(4-гідроксициклогексил)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід

Приклад 421А

6-((Транс-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексил)метокси)-5-хлорпіридин-3-сульфонамід

- 50 Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 329А на сполуку прикладу 387А і (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанол на транс-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексилметанол, синтезований по методиці, описаній в WO 2008/124878 (сторінка 100).

Приклад 421В

- 55 Транс-N-[(5-хлор-6-[(4-гідроксициклогексил)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід

- 60 Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 421А і сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 400Е в прикладі 177, після видалення трет-бутилдиметилсилільної групи трифтороцтовою кислотою. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 13,12 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,07-

7,13 (м, 4Н), 6,83 (дд, 1Н), 6,56 (с, 1Н), 6,17 (д, 1Н), 4,58 (д, 1Н), 4,21 (д, 2Н), 3,22 (уш.с, 4Н), 2,36-2,40 (м, 3Н), 2,20-2,24 (м, 2Н), 2,02-2,03 (м, 2Н), 1,75-1,89 (м, 5Н), 1,45 (т, 2Н), 1,11-1,21 (м, 4Н), 0,98 (с, 6Н).

Приклад 422

- 5 N-[(5-хлор-6-[(3R)-1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-іл]окси)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Приклад 422A

(R)-трет-бутил 3-(3-хлор-5-сульфамойлпіридин-2-ілокси)піролідін-1-карбоксилат

- 10 Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанол на (R)-трет-бутил 3-гідроксипіролідін-1-карбоксилат в прикладі 387B.

Приклад 422B

Гідрохлоридна сіль (R)-5-хлор-6-(піролідін-3-ілокси)піридин-3-сульфонамід

- 15 Сполуку прикладу 422A (480 мг) розчиняли в безводному тетрагідрофурані (10 мл), після чого додавали хлористий водень в розчині діоксану (4М, 2,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 422C

(R)-5-Хлор-6-(1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-ілокси)піридин-3-сульфонамід

- 20 Реакційну суміш з прикладу 422B (353 мг), 1,1-дифтор-2-йодетан (268 мг) і Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (283 мг) в N, N-диметилформаміді (10 мл) нагрівали при 80 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Сиру речовину очищали сумішшю 2,5-3 % метанол/хлористий метилен, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 422D

R-[(5-Хлор-6-[(3R)-1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-іл]окси)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

- 30 Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 400E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 422C в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 12,98 (с, 1Н), 8,17 (д, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,66 (д, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,05 (м, 4Н), 6,73 (м, 1Н), 6,41 (д, 1Н), 6,10 (м, 2Н), 5,37 (м, 1Н), 2,92 (м, 11Н), 2,56 (м, 2Н), 2,24 (м, 7Н), 1,99 (м, 2Н), 1,82 (м, 1Н), 1,39 (м, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

- 35 Приклад 423

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-N-[(5-хлор-6-[(2S)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)бензамід

Приклад 423A

(S)-трет-бутил 2-((3-хлор-5-сульфамойлпіридин-2-ілокси)метил)морфолін-4-карбоксилат

- 40 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-гідроксиметилтетрагідропіран на (S)-трет-бутил 2-(гідроксиметил)морфолін-4-карбоксилат в прикладі 387B.

Приклад 423B

(S)-5-хлор-6-(морфолін-2-ілметокси)піридин-3-сульфонамід

- 45 Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 415A сполукою прикладу 423A в прикладі 415B.

Приклад 423C

(S)-5-хлор-6-((4-(2-диметиламіно)ацетил)морфолін-2-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

- 50 До розчину сполуки прикладу 423B (0,32 г) в безводному N, N-диметилформаміді (10 мл) додавали карбонат натрію (0,165 г) і гідрохлорид 2-(диметиламіно)ацетилхлориду (0,40 г). Після перемішування при температурі навколишнього середовища протягом ночі суміш концентрували досуха. Залишок змішували з 5 % водним Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 мл) і екстрагували етилацетатом. Сирий продукт очищали на колонці з силікагелем, елюючи 10 % метанолу в хлористому метилені, насиченому аміаком, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

- 55 Приклад 423D

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-N-[(5-хлор-6-[(2S)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)бензамід

- 60 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 423C в прикладі 428E. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,08 (д, 1Н), 8,60 (т, 1Н), 8,57 (с,

1H), 8,01 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,73-6,69 (м, 2H), 4,86-4,36 (м, 4H), 4,05-3,90 (м, 1H), 3,88 (д, 1H), 3,62-3,18 (м, 4H), 3,04 (м, 4H), 2,87 (т, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,33 (м, 6H), 2,26 (м, 2H), 2,15 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 424

- 5 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-N-[(5-хлор-6-[(2R)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)бензамід

Приклад 424A

- 10 (R)-трет-бутил 2-((3-хлор-5-сульфамойлпіридин-2-ілокси)метил)морфолін-4-карбоксилат  
Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 4-гідроксиметилтетрагідропіран на (R)-трет-бутил 2-(гідроксиметил)морфолін-4-карбоксилат в прикладі 387B.

Приклад 424B

- 15 (R)-5-хлор-6-(морфолін-2-ілметокси)піридин-3-сульфонамід  
Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 415A сполукою прикладу 424A в прикладі 415B.

Приклад 424C

- 20 (R)-5-хлор-6-((4-(2-диметиламіно)ацетил)(морфолін-2-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід  
Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 423B сполукою прикладу 424B в прикладі 423C.

Приклад 424D

- 25 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-N-[(5-хлор-6-[(2R)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)бензамід

- 25 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 424C в прикладі 428E. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,08 (д, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,73-6,69 (м, 2H), 4,86-4,36 (м, 4H), 4,05-3,90 (м, 1H), 3,88 (д, 1H), 3,62-3,18 (м, 4H), 3,04 (м, 4H), 2,87 (т, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,33 (м, 6H), 2,26 (м, 2H), 2,15 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 425

- 30 N-[(5-хлор-6-[(2S)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

- 35 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 400E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 423C в прикладі 1G, і очищаючи ВЕРХ із оберненими фазами з використанням препаративної системи LC4000 Waters з колонкою Phenomenex Luna C18 і рухомої фази вода-ацетонітрил з буфером з ацетату амонію. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 8,87 (дд, 1H), 8,40 (т, 2H), 8,13 (дд, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,15-7,10 (м, 3H), 6,87 (д, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,50 (дд, 1H), 4,84-4,46 (м, 4H), 4,02-3,90 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,60-3,33 (м, 2H), 3,25-3,15 (м, 6H), 2,89-2,84 (м, 1H), 2,83 (с, 2H), 2,32-2,23 (м, 12H), 1,99 (с, 2H), 1,41 (т, 2H), 0,96 (с, 6H).

1250969 Приклад 426 Gary Wang

- 45 N-[(5-хлор-6-[(2R)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

- 50 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 400E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 424C в прикладі 1G, і очищаючи ВЕРХ із оберненими фазами з використанням препаративної системи LC4000 Waters з колонкою Phenomenex Luna C18 і рухомої фази вода-ацетонітрил з буфером з ацетату амонію. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 8,87 (дд, 1H), 8,40 (т, 2H), 8,13 (дд, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,15-7,10 (м, 3H), 6,87 (д, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,50 (дд, 1H), 4,84-4,46 (м, 4H), 4,02-3,90 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,60-3,33 (м, 2H), 3,25-3,15 (м, 6H), 2,89-2,84 (м, 1H), 2,83 (с, 2H), 2,32-2,23 (м, 12H), 1,99 (с, 2H), 1,41 (т, 2H), 0,96 (с, 6H).

Приклад 427

- 55 4-(4-[[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(5-хлор-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 387B і сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 400E в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 13,09 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,03-7,10 (м, 4H), 6,79 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,13 (д, 1H), 4,27 (д, 2H), 3,88 (дд, 2H),

3,19 (уш.с, 4H), 2,91 (уш.с, 2H), 2,36-2,40 (уш., 3H), 2,18 (м, 2H), 2,05 (м, 1H), 1,98 (с, 2H), 1,64-1,68 (м, 2H), 1,34-1,43 (м, 4H), 1,11-1,21 (м, 4H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 428

2-(1H-Бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[(3R)-1-(ціанометил)піролідін-3-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід

Приклад 428A

8-{4-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-енілметил]піперазин-1-іл}-6-окса-2,11a-диазабензо[с, d, g]азулен-11-он

Розчин сполуки прикладу 403 G (4,5 г) в безводному хлористому метилені (100 мл) охолоджували на бані з льодом і додавали каталітичну кількість N, N-диметилформаміду. Після цього додавали по краплях розчин оксалілдіхлориду (1,231 мл) в безводному метиленхлориді (5 мл). Баню з льодом прибирали і перемішували реакційну суміш ще протягом 1 години, поки вона нагрівалася до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш гасили додатком льоду (150 мл) і насиченого розчину гідрокарбонату натрію (100 мл). Суміш додатково розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію (200 мл) і метиленхлоридом (200 мл). Органічний шар очищали на силікагелі і елюювали з поступовим градієнтом 0, 10, 25 і 100 % етилацетату в метиленхлориді, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 428B

(R)-трет-бутил 3-(2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)піролідін-1-карбоксилат  
До розчину (R)-Трет-бутил 3-амінопіролідін-1-карбоксилату (1,0 г), тетрагідрофурану (50 мл), N-етил-N-ізопропан-2-аміну (5,61 мл) і N, N-диметилформаміду (10 мл) додавали 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (1,212 г) і перемішували суміш протягом 18 годин. Сирий продукт виділяли концентруванням і очищали речовину на силікагелі і елюювали з поступовим градієнтом 30, 50 і 75 % етилацетату в гексані, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 428C

(R)-3-нітро-2-піролідін-3-іламіно)бензолсульфонамід

Суспензію сполуки прикладу 428B (2,018 г) в безводному хлористому метилені (25 мл) охолоджували на бані з льодом і додавали 2,2,2-трифороцтову кислоту (20 мл). Після перемішування протягом 15 хвилин баню з льодом прибирали і залишали реакційну суміш дійти до температури навколишнього середовища на 2 години. Реакційну суміш концентрували, а залишок розчиняли у воді і підлговували водним розчином карбонату натрію. Суміш багато разів екстрагували 10 % сумішшю метанолу в метиленхлориді і концентрували органічні шари, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 428D

(R)-4-(1-ціанометил)піролідін-3-іламін)-3-нітробензолсульфонамід

До розчину сполуки прикладу 428C (440 мг) в безводному N, N-диметилформаміді (10 мл) додавали карбонат натрію (132 мг). До отриманої суспензії додавали 2-бромацетонітрил (0,077 мл) і нагрівали суміш при 60 °C протягом 18 годин. Сиру речовину виділяли концентруванням і очищали на силікагелі і елюювали з поступовим градієнтом 0,5, 2,5 і 5 % метанолу в метиленхлориді, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 428E

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[(3R)-1-(ціанометил)піролідін-3-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід

До розчину сполуки прикладу 428D (82,6 мг) в тетрагідрофурані (7 мл) додавали 2,3,4,6,7,8,9,10-октагідропіримідо[1,2-а]азепін (0,063 мл). Дану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 45 хвилин і додавали розчин сполуки прикладу 428A (117 мг) в тетрагідрофурані (3 мл). Після перемішування протягом 18 годин сирий продукт виділяли концентруванням і очищали хроматографією із оберненими фазами з буфером з ацетату амонію в ацетонітрилі, отримуючи вказану в заголовку сполуку. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,27 (д, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,40 (дд, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,86 (д, 1H), 6,69 (м, 2H), 5,73 (м, 2H), 4,15 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,96-2,87 (м, 2H), 2,81-2,76 (м, 3H), 2,58 (м, 1H), 2,32-2,23 (м, 3H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,73 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 429

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[(3R)-1-[2-(2-метоксіетоксі)етил]піролідін-3-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід

Приклад 429A



(R)-4-(1-(2-(2-метоксіетоксі)етил)піролідін-3-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи 2-бромацетонітрил 1-бром-2-(2-метоксіетоксі)етаном в прикладі 428D.

Приклад 429B

5 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-((3R)-1-[2-(2-метоксіетоксі)етил]піролідін-3-іл)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 429A в прикладі 428E. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,26 (д, 1H), 8,58 (м, 2H), 8,38 (дд, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,85 (д, 1H), 6,71-6,69 (м, 2H), 5,33 (м, 2H), 4,05 (м, 1H), 3,63 (м, 4H), 3,54 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,03 (м, 4H), 2,86 (м, 1H), 2,77 (м, 4H), 2,70 (т, 2H), 2,38 (м, 1H), 2,27-2,18 (м, 3H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,64 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 430

15 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-((3R)-1-(N, N-диметилгліцил)піролідін-3-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 430A

(R)-4-(1-(2-диметиламіно)ацетил)піролідін-3-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

20 Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи 2-бромацетонітрил 2-(диметиламіно)ацетилхлоридом в прикладі 428D.

Приклад 430B

25 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-((3R)-1-(N, N-диметилгліцил)піролідін-3-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 430A в прикладі 428E. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,25 (м, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,47-8,35 (м, 2H), 8,01 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,16-6,92 (м, 4H), 6,71 (м, 2H), 5,55 (м, 1H), 4,34-4,18 (м, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,84-3,63 (м, 3H), 3,44-3,34 (м, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,43 (м, 6H), 2,25 (м, 3H), 2,14 (м, 4H), 2,03-1,83 (м, 3H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 431

35 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-((4-(ціанометил)морфолін-2-іл]метил)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Приклад 431A

4-((4-(Ціанометил)морфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 2,2-дифторетилйодид на 2-бромацетонітрил в прикладі 415C при температурі навколишнього середовища.

Приклад 431B

40 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-(ціанометил)морфолін-2-іл]метил)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 431A в прикладі 428E. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,25 (д, 1H), 8,87 (т, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,38 (дд, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,97 (д, 1H), 6,73-6,68 (м, 2H), 3,96-3,85 (м, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,66 (дт, 1H), 3,53-3,42 (м, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,90 (д, 1H), 2,76 (с, 2H), 2,61 (д, 1H), 2,51 (дт, 1H), 2,40 (т, 1H), 2,25 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 432

50 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-циклопропілморфолін-2-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід

Приклад 432A

4-((4-Циклопропілморфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

55 Сполуку прикладу 415B (0,633 г) і (1-етоксициклопропокси)триметилсилан (1,601 мл) в безводному метанолі (15 мл) і оцтову кислоту (1,7 мл) кип'ятили протягом 30 хвилин і залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Потім додавали ціаноборгідрид натрію (0,377 г) і перемішували суміш при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш концентрували досуха. Залишок змішували з 5 % водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 мл) і

екстрагували етилацетатом. Сирий продукт очищали на колонці з силікагелем, елюючи 5 % і 10 % метанолу в хлористому метилені, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 432В

2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[4-циклопропілморфолін-2-іл)метил]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 432А в прикладі 428Е. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,25 (д, 1Н), 8,89 (т, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 8,38 (дд, 1Н), 8,00 (д, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,43 (д, 2Н), 7,25 (м, 2Н), 7,16 (д, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 6,98 (д, 1Н), 6,73-6,68 (м, 2Н), 3,90-3,83 (м, 2Н), 3,60 (дт, 1Н), 3,55-3,41 (м, 2Н), 3,03 (м, 4Н), 2,96 (д, 1Н), 2,76 (с, 2Н), 2,69 (д, 1Н), 2,35 (дт, 1Н), 2,26-2,20 (м, 3Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,59 (м, 1Н), 1,38 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н), 0,47-0,37 (м, 4Н).

Приклад 433

2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[[4-оксетан-3-ілморфолін-2-іл)метил]аміно]феніл)сульфоніл]бензамід

Приклад 433А

3-нітро-4-((4-оксетан-3-іл)морфолін-2-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (1-етоксициклопропокси)триметилсилан на оксетан-3-он в прикладі 432А.

Приклад 433В

2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[[4-оксетан-3-ілморфолін-2-іл)метил]аміно]феніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 433А в прикладі 428Е. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,25 (д, 1Н), 8,87 (т, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 8,38 (дд, 1Н), 8,02 (д, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,44 (д, 2Н), 7,24 (м, 2Н), 7,13 (д, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 6,98 (д, 1Н), 6,73-6,68 (м, 2Н), 4,69-4,62 (м, 4Н), 3,98-3,88 (м, 2Н), 3,69 (дт, 1Н), 3,55-3,35 (м, 3Н), 3,03 (м, 4Н), 2,77 (с, 2Н), 2,74 (д, 1Н), 2,44 (д, 1Н), 2,25 (м, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,94 (м, 1Н), 1,87 (т, 1Н), 1,38 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

Приклад 434

N-[[5-хлор-6-((3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піролідін-3-іл)окси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід

Приклад 434А

(R)-5-хлор-6-(1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідін-3-ілокси)піридин-3-сульфонамід

Сполуку прикладу 422В (278 мг) і 1,3-дифторпропан-2-он (94 мг) суспендували в дихлоретані (10 мл). Додавали по краплях N, N-диметилформамід (1,5 мл) до утворення молочного білої суспензії. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, після чого додавали триацетоксиборгідрид натрію (424 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі, а сиру речовину очищали з використанням 2,5-5 % суміші метанол/хлористий метилен, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 434В

N-[[5-хлор-6-((3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піролідін-3-іл)окси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку отримували, замінюючи сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 400Е і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 434А в прикладі 177. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 12,96 (с, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 7,79 (м, 1Н), 7,69 (м, 2Н), 7,35 (д, 2Н), 7,05 (м, 4Н), 6,72 (м, 1Н), 6,39 (д, 1Н), 6,09 (дд, 3,05 Гц, 1Н), 5,37 (м, 1Н), 4,66 (т, 2Н), 4,54 (т, 2Н), 2,91 (м, 12Н), 2,23 (м, 7Н), 1,97 (с, 2Н), 1,82 (м, 1Н), 1,40 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

Приклад 435

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-((3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піролідін-3-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід

Приклад 435А

(R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідін-3-амін

До розчину (R)-трет-бутил піролідін-3-ілкарбамату (0,500 г) і 1,3-дифторпропан-2-ону (0,278 г) в хлористому метилені (5 мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (0,853 г). Після

перемішування протягом однієї години реакційну суміш гасили насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл). Суміш екстрагували хлористим метиленом (25 мл), а органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Отриманий залишок обробляли  $\text{HCl}$  (4,0 М в 1,4-діоксані, 4 мл) і метанолом (1 мл) і перемішували протягом однієї години. Суміш концентрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

#### Приклад 435B

(R)-4-(1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідін-3-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

До 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (0,272 г) і сполуки прикладу 435A (0,195 г) в тетрагідрофурані (3,0 мл) додавали N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (0,512 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Після перемішування протягом шести годин реакційну суміш концентрували, наносили на силікагель (Reveleris 40 г) і елюювали продукт з використанням градієнта 25-100 % етилацетат/гексан протягом 30 хвилин, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

#### Приклад 435C

Метилловий ефір 4-{4-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-енілметил]піперазин-1-іл}-2-[1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-індазол-4-ілоксибензойної кислоти

Сполуку прикладу 400D (1000 мг) розчиняли в N, N-диметилформаміді (12 мл) і додавали гідрид натрію (60 % в мінеральному маслі, 45 мг). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, додавали 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид (299 мг) і перемішували розчин при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Розчин додавали до води і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, концентрували і очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 30-50 % етилацетату в гексані.

#### Приклад 435D

4-{4-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-енілметил]піперазин-1-іл}-2-[1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-індазол-4-ілоксибензойна кислота

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 435C в прикладі 1E.

#### Приклад 435E

N-{4-{4-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-енілметил]піперазин-1-іл}-2-[1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-індазол-4-ілокси]бензоїл}-4-[(R)-1-(2-фтор-1-фторметилетил)піролідін-3-іламіно]-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 435D і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 435B в прикладі 1G.

#### Приклад 435F

4-(4-{[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-((3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піролідін-3-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Сполуку прикладу 435E (103 мг) розчиняли в трифтороцтовій кислоті (1,8 мл) і воді (0,2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Розчинники видаляли у вакуумі, залишок розчиняли в 1,4-діоксані (2 мл) і обробляли 1M гідроксидом натрію (1 мл) і перемішували розчин при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчин додавали до насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію і екстрагували хлористим метиленом. Екстракт промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і видаляли розчинник у вакуумі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  13,09 (уш.с, 1H), 8,37 (м, 2H), 7,84 (д, 1H), 7,58-7,45 (м, 2H), 7,36 (д, 2H), 7,17-7,03 (м, 4H), 6,95 (дд, 1H), 6,84-6,76 (м, 1H), 6,53 (дд, 1H), 6,17 (т, 1H), 4,72 (д, 2H), 4,56 (д, 2H), 4,23 (м, 1H), 3,17 (м, 4H), 3,12-3,03 (м, 2H), 3,02-2,91 (м, 2H), 2,86-2,73 (м, 4H), 2,40-2,14 (м, 6H), 1,97 (уш.с, 2H), 1,70 (м, 1H), 1,40 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

#### Приклад 436

4-(4-{[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

#### Приклад 436A

4-(1-Циклопропілпіперидин-4-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на 1-циклопропілпіперидин-4-іламін в прикладі 189A.

#### Приклад 436B

N-{4-{4-[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-енілметил]піперазин-1-іл}-2-[1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-індазол-4-ілокси]бензоїл}-4-(1-циклопропілпіперидин-4-іламін)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 435D і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 436А в прикладі 1G.

Приклад 436С

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 435Е сполукою прикладу 436В в прикладі 435F.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  13,05 (уш.с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,77 (уш.с, 1H), 7,57 (тд, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,09-7,03 (м, 4H), 6,98 (д, 1H), 6,77 (дд, 1H), 6,48 (уш.с, 1H), 6,17 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 3,12 (уш.с, 4H), 2,92 (м, 2H), 2,76 (уш.с, 2H), 2,21 (м, 8H), 1,97 (уш.с, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,73 (м, 1H), 1,55 (м, 2H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H), 0,46 (д, 2H), 0,35 (уш.с, 2H).

Приклад 437

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([[(2R)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Приклад 437А

(R)-трет-бутил 2-((2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін на (R)-трет-бутил 2-(амінометил)морфолін-4-карбоксилат в прикладі 1F.

Приклад 437В

(S)-4-(морфолін-2-ілметиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 415А сполукою прикладу 437А в прикладі 415В.

Приклад 437С

(R)-4-((4-(2-диметиламіно)ацетил)(морфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 423В сполукою прикладу 437В в прикладі 423С.

Приклад 437D

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([[(2R)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 437С в прикладі 428Е.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, піридин- $d_5$ )  $\delta$  9,25 (с, 1H), 8,86 (т, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,38 (т, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,13 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,97 (дд, 1H), 6,73-6,68 (м, 2H), 4,75, 4,50 (дд, 1H), 4,33, 4,02 (дд, 1H), 3,93 (м, 1H), 3,85-3,70 (м, 1H), 3,65-3,40 (м, 3H), 3,33 (дд, 1H), 3,25-3,10 (м, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,90 (м, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,27-2,25 (м, 8H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 438

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([[(2S)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Приклад 438А

(S)-трет-бутил 2-((2-нітро-4-сульфамойл)феніламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін на (S)-трет-бутил 2-(амінометил)морфолін-4-карбоксилат в прикладі 1F.

Приклад 438В

(S)-4-(морфолін-2-ілметиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 415А сполукою прикладу 438А в прикладі 415В.

Приклад 438С

(S)-4-((4-(2-диметиламіно)ацетил)(морфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 423В сполукою прикладу 438В в прикладі 423С.

Приклад 438D

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([[(2S)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 438С в прикладі 428Е.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, піридин- $d_5$ )  $\delta$  9,25 (с, 1H), 8,86 (т, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,38 (т, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,13 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,97

(дд, 1H), 6,73-6,68 (м, 2H), 4,75, 4,50 (дд, 1H), 4,33,4,02 (дд, 1H), 3,93 (м, 1H), 3,85-3,70 (м, 1H), 3,65-3,40 (м, 3H), 3,33 (дд, 1H), 3,25-3,10 (м, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,90 (м, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,27-2,25 (м, 8H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 439

- 5 2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідрофуран-3-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 439А

3-нітро-4-((тетрагідрофуран-3-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

- 10 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін на (тетрагідрофуран-3-іл)метиламін в прикладі 1F.

Приклад 439В

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідрофуран-3-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

- 15 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 439А в прикладі 428Е. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,26 (д, 1H), 8,70 (т, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,40 (дд, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,89 (д, 1H), 6,73-6,68 (м, 2H), 3,93-3,89 (м, 1H), 3,83 (дд, 1H), 3,83-3,68 (м, 2H), 3,33-3,23 (м, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,55-2,50 (м, 1H), 2,25 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 2,00-1,93 (м, 3H), 1,65-1,58 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 440

Транс-2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[(4-метоксициклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

- 25 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 311В в прикладі 428Е. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,29 (д, 1H), 8,67 (т, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,41 (дд, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,24 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,72-6,68 (м, 2H), 5,97 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,14 (т, 2H), 3,02 (м, 5H), 2,76 (с, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,13 (м, 4H), 2,07 (м, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,57 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 1,22 (м, 2H), 1,01 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 441

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)бензамід

- 35 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 409D в прикладі 428Е. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,27 (д, 1H), 8,84 (т, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,41 (дд, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,23 (м, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,14-7,02 (м, 3H), 6,70 (м, 2H), 6,49 (м, 2H), 3,86 (м, 2H), 3,76-3,69 (м, 3H), 3,65 (д, 1H), 3,03 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,92-1,76 (м, 4H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 442

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({5-фтор-6-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)бензамід

- 45 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 416D в прикладі 428Е. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,02 (д, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,35 (м, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,22 (м, 2H), 7,12 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,84 (м, 1H), 6,73 (м, 2H), 4,59 (с, 1H), 4,54 (с, 1H), 3,89-3,74 (м, 4H), 3,05 (м, 4H), 2,78 (с, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,16 (м, 4H), 2,02-1,81 (м, 6H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

- 50 Приклад 443

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)бензамід

- 55 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 404А в прикладі 428Е. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,12 (д, 1H), 8,68 (д, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,24 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,73-6,69 (м, 3H), 6,56 (м, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 3,91-3,76 (м, 4H), 3,04 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,15 (м, 4H), 1,99-1,85 (м, 6H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 444

N-[[5-хлор-6-((3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піролідин-3-іл]метокси]піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Приклад 444A

5 (R)-5-хлор-6-((1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідин-3-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід  
Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 422B сполукою прикладу 445B в прикладі 434A.

Приклад 444B

10 N-[[5-хлор-6-((3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піролідин-3-іл]метокси]піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 400E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 444A в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 12,98 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (м, 4H), 6,73 (дд, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,10 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,54 (д, 2H), 4,24 (м, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,89 (с, 2H), 2,74 (м, 4H), 2,56 (м, 2H), 2,20 (м, 6H), 1,98 (м, 4H), 1,54 (м, 1H), 1,40 (т, 2H), 0,91 (с, 6H).

Приклад 445

20 N-[[5-хлор-6-((3R)-1-(2,2-дифторетил)піролідин-3-іл]метокси]піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Приклад 445A

(R)-трет-бутил 3-((3-хлор-5-сульфамойлпіридин-2-ілокси)метил)піролідин-1-карбоксилат

25 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанол на (R)-трет-бутил 3-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоксилат в прикладі 387B.

Приклад 445B

(R)-5-хлор-6-(піролідин-3-ілметокси)піридин-3-сульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 422A сполукою прикладу 445A в прикладі 422B.

30 Приклад 445C

(R)-5-хлор-6-((1-(2,2-дифторетил)піролідин-3-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 422B сполукою прикладу 445B в прикладі 422C.

Приклад 445C

35 N-[[5-хлор-6-((3R)-1-(2,2-дифторетил)піролідин-3-іл]метокси]піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 400E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 445C в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 12,98 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (м, 4H), 6,72 (дд, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,10 (м, 2H), 4,23 (м, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,82 (м, 5H), 2,62 (м, 3H), 2,24 (с, 4H), 2,17 (с, 2H), 1,94 (м, 3H), 1,53 (м, 1H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 446

45 Транс-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)-N-[[4-((4-метоксициклогексил)метил)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід

Приклад 446A

2-[1-(2-Триметилсиланілетоксиметил)-1H-індазол-4-ілокси]-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-N-(4-((транс-4-метоксициклогексил)метиламіно)-3-нітрофенілсульфоніл)бензамід

50 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 435D і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 311B в прикладі 1G.

Приклад 446B

Транс-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)-N-[[4-((4-метоксициклогексил)метил)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід

55 Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 435E сполукою прикладу 446A в прикладі 435F. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 13,08 (уш.с, 1H), 8,53 (т, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,09 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,94 (д, 1H), 6,79 (м, 1H), 6,51 (дд, 1H), 6,18 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,17-3,00 (м, 5H), 2,78 (уш.с, 2H), 2,30-2,13 (м, 8H), 2,02 (м, 2H), 1,97, (уш.с, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,60 (м, 1H), 1,40 (т, 2H), 1,07 (м, 4H), 0,93 (с, 6H).

60

## Приклад 447

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-(1,4-діоксан-2-ілметокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід

## Приклад 447А

5 N-([4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-енілметил]піперазин-1-іл)-2-[1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-індазол-4-ілокси]бензоїл]-4([1,4]діоксан-2-ілметокси)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 435D і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 297А в прикладі 1G.

## 10 Приклад 447В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-(1,4-діоксан-2-ілметокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу отримували, замінюючи сполуку прикладу 435Е сполукою прикладу 447А в прикладі 435F. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (уш.с, 1Н), 8,07 (уш.с, 1Н), 7,78 (т, 2Н), 7,59 (д, 1Н), 7,36 (д, 2Н), 7,25 (д, 1Н), 7,08 (д, 2Н), 7,06 (д, 2Н), 6,77 (д, 1Н), 6,48 (уш.с, 1Н), 6,15 (м, 1Н), 4,20 (т, 2Н), 3,92-3,76 (м, 3Н), 3,65 (м, 2Н), 3,48 (тд, 2Н), 3,14 (уш.с, 4Н), 2,80 (м, 2Н), 2,38-2,13 (м, 6Н), 1,97 (уш.с, 2Н), 1,40 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

## Приклад 448

20 N-([5-хлор-6-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід

## Приклад 448А

Амід 5-хлор-6-(1-циклопропілпіперидин-4-іламіно)піридину-3-сульфокислоти

25 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на 1-циклопропілпіперидин-4-іламін і 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід на сполуку прикладу 387А в прикладі 189А.

## Приклад 448В

30 4-(4-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-енілметил]піперазин-1-іл)-2-[1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-індазол-4-ілокси]бензоїламід 5-хлор-6-(1-циклопропілпіперидин-4-іламіно)піридину-3-сульфокислоти

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 435D і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 448А в прикладі 1G.

## Приклад 448С

35 N-([5-хлор-6-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід

40 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 435Е сполукою прикладу 448В в прикладі 435F. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 13,03 (уш.с, 1Н), 8,18 (д, 1Н), 7,79 (уш.с, 1Н), 7,65-7,58 (м, 2Н), 7,36 (д, 2Н), 7,33 (м, 1Н), 7,10 (д, 2Н), 7,06 (д, 2Н), 6,74 (дд, 1Н), 6,43 (уш.с, 1Н), 6,19 (м, 1Н), 3,95 (м, 1Н), 3,08 (м, 4Н), 2,96 (м, 2Н), 2,75 (уш.с, 2Н), 2,37-2,10 (м, 9Н), 1,97 (уш.с, 2Н), 1,78 (м, 2Н), 1,56 (м, 2Н), 1,40 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н), 0,42 (д, 2Н), 0,33 (уш.с, 2Н).

## Приклад 449

45 2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-N-([5-хлор-6-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)бензамід

## Приклад 449А

5-хлор-6-(1-циклопропілпіперидин-4-іламіно)піридин-3-сульфонамід

50 Суміш сполуки прикладу 387А (0,4 г), 1-циклопропілпіперидин-4-аміну (0,3 г) і N, N-діізопропілетиламіну (0,37 мл) у діоксані (3 мл) нагрівали при 100 °С протягом 18 годин. Сирий продукт виділяли концентруванням і очищали на силікагелі, з якого елюювали етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

## Приклад 449В

55 2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-N-([5-хлор-6-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 449А в прикладі 428Е. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,22 (м, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 8,00 (д, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,44 (д, 2Н), 7,25 (м, 1Н), 7,19 (м, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 7,01 (м, 1Н),

6,68 (м, 2H), 5,35 (м, 2H), 4,22 (м, 1H), 3,04-2,95 (м, 6H), 2,77 (с, 2H), 2,29-2,24 (м, 4H), 2,14 (м, 4H), 2,03 (м, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,70 (м, 2H), 1,52 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H), 0,35 (м, 4H).

Приклад 450

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[(1,4-діоксан-2-ілметил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 336A в прикладі 428E. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,24 (м, 1H), 8,81 (м, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,37 (дд, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,21 (м, 1H), 7,11 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,92 (д, 1H), 6,71 (м, 2H), 5,33 (м, 2H), 3,94 (м, 2H), 3,78 (м, 1H), 3,73-3,66 (м, 2H), 3,58 (м, 1H), 3,51-3,36 (м, 3H), 3,03 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,15 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 451

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 451A

4-(1-Циклопропілпіперидин-4-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

До розчину 4-фтор-3-нітробензолсульфонаміду (1,26 г) і 1-циклопропілпіперидин-4-аміну (0,802 г) у тетрагідрофурані (20 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (2,22 г) і 4-диметиламінопіридин (35 мг). Суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 18 годин і розбавляли етилацетатом (200 мл) і водним NaHCO<sub>3</sub>. Сирий продукт виділяли концентруванням органічного шару й очищали на силікагелі, з якого елюювали 5 % метанольним аміаком у метиленхлориді, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 451B

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 451A в прикладі 428E. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,26 (м, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,42 (дд, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,96 (д, 1H), 6,72-6,67 (м, 2H), 5,48 (м, 2H), 3,54 (м, 1H), 3,03 (м, 4H), 2,90 (м, 2H), 2,76 (с, 2H), 2,37 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,98-1,91 (м, 4H), 1,56 (м, 3H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H), 0,42 (м, 4H).

Приклад 452

Транс-2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 204A в прикладі 428E. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,27 (м, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,42 (дд, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,95 (д, 1H), 6,71 (д, 2H), 6,33 (м, 2H), 3,76 (м, 4H), 3,40 (м, 1H), 3,03 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,52 (м, 4H), 2,25 (м, 3H), 2,14 (м, 4H), 2,07 (м, 2H), 1,97 (м, 2H), 1,89 (м, 2H), 1,42-1,21 (м, 6H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 453

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-метилпіперазин-1-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 174A в прикладі 428E. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,25 (м, 2H), 8,59 (с, 1H), 8,44 (м, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,72-6,67 (м, 2H), 6,36 (м, 1H), 2,02 (м, 4H), 2,93 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,74-2,61 (м, 2H), 2,35-2,22 (м, 5H), 2,19 (с, 3H), 2,16-2,10 (м, 4H), 1,97 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 454

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[(1-метилпіперидин-4-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфонілбензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 88A в прикладі 428E. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,28 (м, 1H), 8,66 (м, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,40 (дд, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,24 (м, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,89 (д, 1H), 6,73-6,69 (м, 2H), 5,86 (м, 2H), 3,17 (т, 2H), 3,01-3,04 (м, 4H), 2,86 (м, 2H), 2,77 (с,



2H), 2,25 (м, 5H), 2,14 (м, 4H), 1,96-1,97 (с, 2H), 1,92 (м, 2H), 1,70 (м, 2H), 1,60 (м, 1H), 1,48-1,37 (м, 4H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 455

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-([[(2R)-4-[2-(2-метоксіетоксі)етил]морфолін-2-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Приклад 455A

(R)-4-((4-(2-(2-метоксіетоксі)етил)морфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 415B сполукою прикладу 437B і 2,2-дифторетилйодид 2-(2-метоксіетоксі)етилбромідом у прикладі 415C.

Приклад 455B

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-([[(2R)-4-[2-(2-метоксіетоксі)етил]морфолін-2-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 455A в прикладі 428E. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,24 (д, 1H), 8,85 (т, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,36 (дд, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,12 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,91 (д, 1H), 6,73-6,68 (м, 2H), 3,93-3,86 (м, 2H), 3,72-3,61 (м, 5H), 3,53 (м, 2H), 3,48-3,40 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,03 (м, 4H), 2,95 (д, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,70 (д, 1H), 2,69 (т, 2H), 2,27-2,10 (м, 8H), 1,97 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 456

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-([4-([[(4,4-дифторциклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 412C в прикладі 428E. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,29 (д, 1H), 8,73 (т, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,42 (дд, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,94 (д, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,69 (дд, 1H), 3,22 (т, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,13 (м, 6H), 1,97 (с, 2H), 1,85-1,70 (м, 5H), 1,38 (т, 2H), 1,36-1,33 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 457

N-([4-([[(4-ацетилморфолін-2-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)бензамід

Приклад 457A

4-((4-ацетилморфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Розчин сполуки прикладу 415B (145 мг) і N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміну (120 мкл) у безводному хлористому метилені (5 мл) і N, N-диметилформаміді (2 мл) охолоджували на бані з льодом з додавали по краплях оцтовий ангідрид (56 мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і концентрували досуха. Залишок розтирали з водою. Отриману тверду речовину сушили у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 457B

N-([4-([[(4-ацетилморфолін-2-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 457A в прикладі 428E. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,24 (д, 1H), 8,83 (т, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,38 (дд, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,09 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,91 (дд, 1H), 6,72 (м, 2H), 3,89 (м, 1H), 3,80-3,70 (м, 1H), 3,60-3,40 (м, 4H), 3,06 (м, 1H), 3,03 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,70 (м, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,18-2,13 (м, 5H), 2,09 (с, 3H), 1,97 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 458

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-([4-([[(4-(метилсульфоніл)морфолін-2-іл]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід

Приклад 458A

4-((4-(Метилсульфоніл)морфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи оцтовий ангідрид на метансульфонілхлорид у прикладі 457A.

Приклад 458B

2-(1H-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-([4-([[(4-(метилсульфоніл)морфолін-2-іл]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 458A в прикладі 428E. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,23 (д, 1H), 8,85 (т, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,37 (дд, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,97 (д, 1H), 6,72 (м, 2H), 4,00-3,90 (м, 3H), 3,68-3,59 (м, 3H), 3,58-3,48 (м, 1H), 3,06-3,02 (м, 7H), 2,98-2,89 (м, 2H), 2,77 (с, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 459

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[6-({4-фтор-1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піперидин-4-іл]метокси)-5-(трифторметил)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Приклад 459A

Трет-бутил 4-фтор-4-((5-сульфамойл-3-(трифторметил)піридин-2-ілокси)метил)піперидин-1-карбоксилат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 329A сполукою прикладу 410E і (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанол сполукою прикладу 419A в прикладі 329B.

Приклад 459B

6-((4-фторпіперидин-4-іл)метокси)-5-(трифторметил)піридин-3-сульфонамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 422A сполукою прикладу 459A в прикладі 422B.

Приклад 459C

6-((1-(1,3-дифторпропан-2-іл)-4-фторпіперидин-4-іл)метокси)-5-(трифторметил)піридин-3-сульфонамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 422B сполукою прикладу 459B в прикладі 434A.

Приклад 459D

4-(4-{[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[6-({4-фтор-1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піперидин-4-іл]метокси)-5-(трифторметил)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 400E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 459C в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 12,94 (д, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,06 (д, 2H), 6,99 (д, 2H), 6,71 (дд, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,06 (т, 1H), 4,67 (д, 2H), 4,55 (д, 2H), 4,47 (д, 2H), 3,07 (м, 5H), 2,74 (м, 6H), 2,19 (м, 6H), 1,90 (м, 6H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 460

4-(4-{[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Вказане в заголовку сполука одержували, як описано в прикладі 177, замінюючи сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 18G. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 12,87 (с, 1H), 11,60 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,81-7,91 (м, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,59-7,66 (м, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,00-7,11 (м, 5H), 6,73 (дд, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,08 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,20-3,30 (м, 4H), 3,04 (с, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,17 (д, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,81-1,92 (м, 1H), 1,55-1,66 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,17-1,32 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

Приклад 461

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-хлор-6-(2-тетрагідрофуран-2-ілетокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Приклад 461A

5-хлор-6-(2-(тетрагідрофуран-2-іл)етокси)піридин-3-сульфонамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 329A сполукою прикладу 387A і (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанол на 2-(тетрагідрофуран-2-іл)етанол у прикладі 329B.

Приклад 461B

4-(4-{[2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-хлор-6-(2-тетрагідрофуран-2-ілетокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 461A і сполуку прикладу 26C сполукою прикладу 400E в прикладі 177. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 13,08 (с, 1H), 8,27 (д, J=2,17 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,83 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,58 (д, J=8,85 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,54 Гц, 2H), 7,03-7,10 (м, 4H), 6,79 (дд, J=9, 2,29 Гц, 1H), 6,54 (д, J=1,53 Гц, 1H), 6,13 (д, J=7,02 Гц, 1H), 4,41-4,47 (м, 2H), 3,91-3,94 (м, 1H), 3,71-3,80 (м, 1H), 3,56-3,63 (м, 2H), 3,25 (уш.с, 2H), 2,33 (уш.с, 2H), 2,16-2,18 (м, 2H), 1,92-2,01 (м, 5H), 1,80-1,86 (м, 2H), 1,47-1,53 (м, 1H), 1,42 (т, J=6,26 Гц, 2H), 0,94 (с, 6H).

Приклад 462

Транс-2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-ціаноциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Приклад 462A

5 2-(Транс-4-(амінометил)циклогексил)ацетонітрил

До розчину трет-бутил (транс-4-(ціанометил)циклогексил)метилкарбамату (500 мг) у хлористому метилені (5 мл) повільно додавали трифтороцтову кислоту (3 мл) при 0 °С. Суміш нагрівали до кімнатної температури, перемішували протягом 1 години. Вказану в заголовку сполуку одержували концентруванням.

10 Приклад 462B

4-((Транс-4-ціаноциклогексил)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін сполукою прикладу 462A в прикладі 1F.

Приклад 462C

15 Транс-2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-ціаноциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 462B в прикладі 428E. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,29 (д, 1H), 8,67 (т, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,41 (дд, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,91 (д, 1H), 6,73-6,68 (м, 2H), 5,24 (м, 2H), 3,13 (т, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,43 (м, 1H), 2,25 (м, 2H), 2,13 (м, 4H), 1,99-1,94 (м, 4H), 1,77 (м, H), 1,59 (м, 1H), 1,46 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,99-0,90 (м, 8H).

Приклад 463

25 2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-N-({5-хлор-6-[(4,4-дифторциклогексил)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)бензамід

Приклад 463A

(4,4-дифторциклогексил)метанол

30 До суспензії алюмогідриду літію (0,24 г) у діетиловому ефірі (15 мл) додавали по краплях етил 4,4-дифторциклогексанкарбоксилат (1,0 г) у діетиловому ефірі (2 мл). Реакційну суміш нагрівали при кипінні в атмосфері азоту протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, після чого обережно додавали воду (0,24 мл), 4N NaOH (0,24 мл) і воду (0,72 мл). Реакційну суміш розбавляли діетиловим ефіром (40 мл) і перемішували із сульфатом натрію протягом 30 хвилин. Суміш фільтрували через діатомову землю, а фільтрат концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 463B

5-хлор-6-(4,4-дифторциклогексил)метокси]піридин-3-сульфонамід

40 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанол сполукою прикладу 463A і сполуку прикладу 329A сполукою прикладу 387A в прикладі 329B.

Приклад 463C

2-(1Н-бензімідазол-4-ілокси)-N-({5-хлор-6-[(4,4-дифторциклогексил)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)бензамід

45 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 428D сполукою прикладу 463B в прикладі 428E. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>) δ 9,15 (д, 1H), 8,69 (м, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,24 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,70 (м, 2H), 5,45 (м, 2H), 4,22 (д, 2H), 3,04 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,16-2,08 (м, 6H), 1,97 (с, 2H), 1,86-1,68 (м, 5H), 1,47-1,36 (м, 4H), 0,94 (м, 6H).

50 Приклад 464

N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]феніл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід

Приклад 464A

55 3-хлор-4-((4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)бензолсульфонамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 329A 3,4-дихлорбензолсульфонамідом і (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанол сполукою прикладу 306C в прикладі 329B.

Приклад 464B

N-(3-хлор-4-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)фенілсульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-індазол-4-ілокси)бензамід

5 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 435D і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 464A у прикладі 1G.

Приклад 464C

N-((3-хлор-4-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)феніл)сульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

10 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 435E сполукою прикладу 464B в прикладі 435F. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 13,15 (с, 1H), 11,74-11,31 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,62-7,49 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,22-7,09 (м, 3H), 7,05 (д, 2H), 6,80 (д, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,23 (д, 1H), 4,26 (д, 2H), 3,79 (д, 2H), 3,62 (дд, 2H), 3,17 (с, 4H), 2,77 (д, 2H), 2,22 (д, 6H), 1,88 (дд, 6H), 1,40 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

15 Приклад 465

N-((5-хлор-6-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-((4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Приклад 465A

20 Метил 2-(1H-індазол-4-ілокси)-4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи трет-бутил піперазин-1-карбоксилат сполукою прикладу 400C і сполуку прикладу 27C сполукою прикладу 145E в прикладі 1A.

Приклад 465B

25 Метил 4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-індазол-4-ілокси)бензоат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 400D сполукою прикладу 465A в прикладі 435C.

Приклад 465C

30 4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-індазол-4-ілокси)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 175D сполукою прикладу 465B в прикладі 175E.

Приклад 465D

35 N-(5-хлор-6-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 465C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 404A у прикладі 27H.

40 Приклад 465E

N-((5-хлор-6-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

45 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 435E сполукою прикладу 465D у прикладі 435F, за винятком того, що в даному випадку кінцеву сполуку очищали препаративною ВЕРХ із використанням колонки 318, 250×50 мм, 10 мкм, і елюювали з градієнтом 20-100 % CH<sub>3</sub>CN vs. 0,1 % трифтороцтової кислоти у воді, з наступною колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 98/2 хлористий метилен/метанол. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 13,13 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,17 (д, 2H), 7,08 (м, 2H), 6,82 (дд, 1H), 6,57 (д, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,52 (д, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,80 (м, 2H), 3,60 (м, 2H), 3,20 (дуже ш.м, 4H), 2,98 (дуже ш. с, 2H), 2,35 (дуже ш.м, 4H), 2,18 (с, 2H), 1,87 (м, 4H), 1,20 (с, 6H).

Приклад 466

55 4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-([5-ціано-6-(2-тетрагідро-2H-піран-4-ілетокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1H-індазол-4-ілокси)бензамід

Приклад 466A

5-бром-6-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етокси)піридин-3-сульфонамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанол на 2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етанол у прикладі 329B.

60 Приклад 466B

5-ціано-6-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етокси)піридин-3-сульфонамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 329А сполукою прикладу 466А в прикладі 333А.

Приклад 466С

5 4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-ціано-6-(2-тетрагідро-2Н-піран-4-ілетокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1Н-індазол-4-ілокси)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 466В і сполуку прикладу 26С сполукою прикладу 400Е в прикладі 177С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (с, 1Н), 8,48 (д, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 7,75 (с, 1Н), 7,62 (д, 1Н), 7,37 (д, 2Н), 7,01-7,08 (м, 4Н), 6,76 (дд, 1Н), 6,51 (д, 1Н), 6,08 (д, 1Н), 4,47 (т, 2Н), 3,81-3,85 (м, 2Н), 3,71-3,80 (м, 1Н), 2,18 (м, 2Н), 1,99 (м, 2Н), 1,62-1,72 (м, 5Н), 1,42 (т, 2Н), 1,23 (м, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

Приклад 467

15 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-([1R, 5S)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

Приклад 467А

4-([1R, 3R, 5S)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

20 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іламін на (1R, 3R, 5S)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін у прикладі 189А.

Приклад 467В

4-(4-([2-(4-Хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-індол-5-ілокси)-N-([4-([1R, 5S)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензамід

25 Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1Е сполукою прикладу 26С і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 467А в прикладі 1G. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,47 (уш.с, 1Н), 11,17 (с, 1Н), 9,43 (уш.с, 1Н), 8,69 (д, 1Н), 8,62 (д, 1Н), 7,90 (дд, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,40 (м, 3Н), 7,15 (д, 1Н), 7,06 (м, 3Н), 6,85 (дд, 1Н), 6,68 (м, 1Н), 6,39 (т, 1Н), 6,19 (уш.с, 1Н), 4,01 (м, 1Н), 3,91 (м, 2Н), 3,58 (м, 3Н), 3,01 (м, 3Н), 2,73 (м, 5Н), 2,32 (м, 6Н), 2,16 (м, 6Н), 2,0 (м, 2Н), 1,45 (м, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

Приклад 468

N-([3-нітро-4-([тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил]аміно)феніл]сульфоніл)-2-фенокси-4-(4-([3-фенілпропаноіл])(1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-іл]аміно)піперидин-1-іл)бензамід

35 Приклад 468А

Метил 2-фенокси-4-(1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)бензоат

1,4-Діокса-8-азаспіро[4.5]декан (1,18 г), метил 4-фтор-2-феноксибензоат (1,85 г) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,14 г) перемішували при 125°C в диметилсульфоксиді (25 мл) протягом 24 годин. Суміш охолоджували, виливали в 300 мл води, екстрагували три рази ефіром, а ефірні екстракти об'єднували, три рази промивали водою і насиченим розчином соли і концентрували. Залишок хроматографували на силікагелі з використанням 10-30 % етилацетату в гексанах як елюенту, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 468В

Метил-4-(4-оксопіперидин-1-іл)-2-феноксибензоат

45 Сполуку прикладу 468А (23,7 г) нагрівали при 80 °C в суміші оцтової кислоти (30 мл), тетрагідрофурану (40 мл) і води (30 мл) протягом 24 годин. Суміш охолоджували і концентрували. Сирий продукт хроматографували на силікагелі, використовуючи як елюент 25 % етилацетат у гексанах, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

Приклад 468С

50 Метил 2-фенокси-4-(4-([1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гептан-3-іламіно)піперидин-1-іл)бензоат

Сполуку прикладу 468В (0,99 г) і (1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гептан-3-амін (0,51 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником у 200 мл метанолу з насадкою Діна-Старка протягом 24 годин. Розчинник упарювали до об'єму 75 мл і охолоджували суміш до кімнатної температури. Додавали NaBH<sub>4</sub> (0,115 г) і перемішували суміш протягом 30 хвилин. Реакційну суміш гасили 10 мл води, частково концентрували і хроматографували на силікагелі з використанням 1 % триетиламіну в етилацетаті як елюенту, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 468D

Метил 2-фенокси-4-(4-(3-феніл-N-((1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)пропанамідо)піперидин-1-іл)бензоат

Суміш сполуки прикладу 468C (320 мг), 3-фенілпропаноїлхлориду (0,113 мл) і триетиламіну (0,116 мл) перемішували в хлористому метилені (15 мл) протягом 24 годин. Реакційну суміш частково концентрували і хроматографували залишок на силікагелі з використанням 20 % етилацетату в гексані як елюенту, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 468E

2-фенокси-4-(4-(3-феніл-N-((1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)пропанамідо)піперидин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 468D у прикладі 1E.

Приклад 468F

N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-фенокси-4-(4-((3-фенілпропаноїл)[(1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-ил]аміно)піперидин-1-іл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 468E в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,32 (м, 2H), 7,64 (м, 2H), 7,11-7,29 (м, 6H), 6,95 (дд, 1H), 6,89 (дд, 1H), 6,70 (м, 3H), 6,32 (м, 1H), 3,85 (м, 3H), 3,70 (м, 3H), 2,91 (м, 6H), 2,65-2,80 (м, 6H), 1,91 (с, 6H), 1,61 (м, 4H), 1,16-1,36 (м, 4H), 1,11 (м, 6H), 0,95 (м, 4H), 0,87 (д, 2H).

Приклад 469

N-((4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-фенокси-4-(4-((3-фенілпропаноїл)[(1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-ил]аміно)піперидин-1-іл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 468E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7A у прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,72 (м, 1H), 8,44 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,12-7,28 (м, 6H), 7,05 (дд, 1H), 6,95 (дд, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,74 (м, 2H), 6,34 (м, 1H), 3,77 (м, 2H), 3,63 (м, 4H), 3,10 (м, 4H), 3,05 (м, 4H), 2,78 (м, 6H), 1,75-2,10 (м, 8H), 1,55 (м, 2H), 1,40 (м, 2H), 1,19 (м, 6H), 1,01 (м, 2H), 0,95 (м, 2H), 0,88 (д, 2H).

Приклад 470

N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-фенокси-4-(4-((3-фенілпропіл)[(1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-ил]аміно)піперидин-1-іл)бензамід

Приклад 470A

Метил 2-фенокси-4-(4-((3-фенілпропіл)[(1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)аміно)піперидин-1-іл)бензоат

Сполуку прикладу 468C (320 мг), 3-фенілпропаналь (111 мг) і NaBH(OAc)<sub>3</sub> (205 мг) перемішували в хлористому метилені (15 мл) протягом 24 годин. Реакційну суміш хроматографували на силікагелі з використанням 20 % етилацетату в гексані як елюенту, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 470B

2-Фенокси-4-(4-((3-фенілпропіл)[(1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)аміно)піперидин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 470A у прикладі 1E.

Приклад 470C

N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-фенокси-4-(4-((3-фенілпропіл)[(1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-ил]аміно)піперидин-1-іл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 470B в прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,57 (м, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,12-7,31 (м, 7H), 6,99 (дд, 1H), 6,81 (м, 3H), 6,37 (д, 1H), 4,44 (т, 1H), 3,84 (м, 4H), 3,37 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 3,06 (м, 2H), 2,70 (м, 4H), 2,57 (м, 4H), 1,82 (м, 2H), 1,77 (м, 4H), 1,52-1,71 (м, 8H), 1,25 (м, 3H), 1,15 (с, 3H), 0,95 (д, 2H), 0,93 (с, 3H), 0,74 (д, 2H).

Приклад 471

N-((4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-фенокси-4-(4-((3-фенілпропіл)[(1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-ил]аміно)піперидин-1-іл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 470B і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7A у прикладі 1G. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,68 (м, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,11-7,29 (м, 7H), 7,01 (дд, 1H), 6,95 (дд, 1H), 6,76 (д, 2H), 6,34 (м, 1H), 3,75 (м, 2H), 3,61 (м, 4H), 3,43 (м, 4H), 3,05 (м, 6H), 2,75 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 2,41 (м, 4H), 2,15 (м, 1H), 1,82 (м, 4H), 1,69 (м, 2H), 1,51 (м, 1H), 1,18 (м, 8H), 0,96 (м, 1H), 0,94 (с, 3H).

Приклад 472

4-[4-(2-((1R, 5S)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)аміно)бензил)піперазин-1-іл]-N-((4-((3-морфолін-4-ілпропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Приклад 472A

Етил 4-фтор-2-феноксibenзоат (600 мг) і піперазин (596 мг) розчиняли в безводному диметилсульфоксиді і нагрівали при 130 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 472B

Сполуку прикладу 472A (400 мг), 1-(бромметил)-2-нітробензол (277 мг) і карбонат натрію (408 мг) суспендували в безводному N, N-диметилформаміді (20 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. У результаті очищення флеш-хроматографією на колонці з використанням 10-40 % суміші етилацетат/гексан одержували вказану в заголовку сполуку.

Приклад 472C

Розчин сполуки прикладу 472B (0,6 г) у метанолі (20 мл) додавали до промитого розчинником Ra-Ni (0,480 г) у посудині для роботи під тиском на 250 мл і перемішували протягом 3 годин при 30 фунтах/кв. дюйм при кімнатній температурі. Суміш фільтрували через нейлонову мембрану і концентрували, одержуючи продукт.

Приклад 472D

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід на (1R, 5S)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-он і трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат на сполуку прикладу 472C в прикладі 1A.

Приклад 472E

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 175D сполукою прикладу 472D у прикладі 175E.

Приклад 472F

4-[4-(2-((1R, 5S)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)аміно)бензил)піперазин-1-іл]-N-((4-((3-морфолін-4-ілпропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 472E і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7A у прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (уш.с, 1H), 9,90 (уш.с, 1H), 9,56 (с, 1H), 8,69 (т, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,22 (м, 5H), 7,01 (м, 1H), 6,83 (м, 3H), 6,47 (с, 1H), 3,84 (м, 4H), 3,65 (д, 6H), 3,54 (м, 4H), 3,43 (м, 2H), 3,19 (м, 8H), 2,68 (д, 3H), 2,34 (м, 2H), 2,25 (м, 4H), 1,99 (м, 4H).

Приклад 473

4-[4-(2-((1R, 5S)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)аміно)бензил)піперазин-1-іл]-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 472E у прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,61 (уш.с, 1H), 9,38 (уш.с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,23 (т, 3H), 7,15 (д, 2H), 6,98 (т, 1H), 6,82 (д, 3H), 6,47 (с, 2H), 3,85 (м, 6H), 3,31 (м, 12H), 2,68 (д, 3H), 2,06 (м, 9H), 1,62 (м, 2H), 1,29 (м, 2H).

Приклад 474

4-[4-(2-(3-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)бензил)піперазин-1-іл]-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Приклад 474A

2-фторбензальдегід (264 мг), (1S, 5S)-3-азабіцикло[3.2.2]нонан (500 мг) і карбонат натрію (846 мг) суспендували в безводному диметилсульфоксиді (3 мл). Реакційну суміш нагрівали при 135 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. У результаті очищення флеш-

хроматографією на колонці з використанням 0-10 % суміші етилацетат/гексан одержували вказану в заголовку сполуку.

Приклад 474B

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід на сполуку прикладу 474A і трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат на сполуку прикладу 113A в прикладі 1A.

Приклад 474C

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 175D сполукою прикладу 474B в прикладі 175E.

Приклад 474D

4-[4-(2-(3-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)бензил)піперазин-1-іл]-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 474C в прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,74 (уш.с, 1H), 8,64 (т, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,43 (д, 2H), 7,23 (м, 3H), 7,15 (д, 1H), 6,98 (т, 1H), 6,83 (м, 3H), 6,53 (д, 1H), 4,45(уш.с, 2H), 3,87 (м, 4H), 3,30 (м, 6H), 3,06 (м, 8H), 1,89 (м, 7H), 1,64 (м, 6H), 1,29 (м, 2H).

Приклад 475

4-{4-[2-(3-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)бензил)піперазин-1-іл]-2-фенокси-N-({4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 474C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 163A у прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,78 (уш.с, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,54 (д, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,28 (м, 4H), 7,11 (д, 1H), 7,04 (м, 1H), 6,85 (м, 3H), 6,53 (д, 1H), 4,46 (м, 2H), 3,86 (м, 4H), 3,28 (м, 6H), 3,10 (м, 4H), 2,98 (д, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,84 (м, 5H), 1,64 (м, 6H), 1,26 (м, 2H).

Приклад 476

4-{4-[2-(3-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)бензил)піперазин-1-іл]-2-фенокси-N-({4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 474C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 2A у прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,19 (уш.с, 1H), 9,83 (уш.с, 1H), 7,52 (м, 6H), 7,33 (м, 3H), 7,12 (т, 1H), 6,93 (д, 2H), 6,83 (м, 1H), 6,56 (д, 2H), 6,47 (д, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,85 (м, 4H), 3,26 (м, 2H), 3,11 (м, 4H), 2,96 (м, 6H), 1,97 (с, 2H), 1,81 (м, 6H), 1,64 (м, 7H), 1,22 (м, 2H).

Приклад 477

4-{4-[2-(3-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)бензил)піперазин-1-іл]-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 27G сполукою прикладу 474C і сполуку прикладу 1F сполукою прикладу 7A у прикладі 27H. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,77 (уш.с, 1H), 10,04 (уш.с, 1H), 8,69 (т, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,55 (д, 2H), 7,43 (д, 2H), 7,24 (м, 3H), 7,15 (д, 1H), 7,01 (т, 1H), 6,84 (м, 3H), 6,52 (д, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,54 (м, 6H), 3,39 (м, 4H), 3,19 (м, 8H), 2,97 (д, 4H), 1,99 (м, 4H), 1,83 (м, 4H), 1,64 (м, 4H).

Приклад 478

4-{4-[2-[(4R, 7S)-2,3,3a, 4,7,7a-гексагідро-1H-4,7-метаноінден-5-іл]бензил)піперазин-1-іл]-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Приклад 478A

Трет-бутиловий ефір 4-(4-метоксикарбоніл-3-феноксифеніл)піперазин-1-карбонової кислоти

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1B трет-бутиловим ефіром піперазин-1-карбонової кислоти в прикладі 1D.

Приклад 478B

Трет-бутиловий ефір 4-(4-карбокси-3-феноксифеніл)піперазин-1-карбонової кислоти

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 478A у прикладі 1E.

Приклад 478C

Трет-бутиловий ефір 4-(4-{3-нітро-4-[(тетрагідропіран-4-ілметил)аміно]бензолсульфоніламінокарбоніл}-3-феноксифеніл)піперазин-1-карбонової кислоти

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 478B в прикладі 1G.

Приклад 478D



3-нітро-N-(2-фенокси-4-піперазин-1-ілбензоїл)-4-[(тетрагідропіран-4-ілметил)аміно]бензолсульфоніламінокарбоніл

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1A сполукою прикладу 478C в прикладі 1B, виділяючи вказану в заголовку сполуку у вигляді моносоли трифтороцтової

5

кислоти.

Приклад 478E

(4R, 7S)-(2,3,3a, 4,7,7a-гексагідро-1H-4,7-метаноінден-5-іловий ефір) трифторметансульфоїкислоти

10

(4R, 7R)-октагідро-4,7-метаноінден-5-он (2,00 г) розчиняли в тетрагідрофурані (25 мл) і охолоджували до -78 °C з використанням бані з ізопропіловим спиртом/сухим льодом. Повільно додавали біс(триметилсиліл)амід натрію (1 М в тетрагідрофурані, 14,65 мл). Розчин залишали нагріватися до кімнатної температури, перемішували протягом однієї години, охолоджували до -78 °C з використанням бані з ізопропіловим спиртом/сухим льодом і додавали N-фенілтрифторметансульфонімід (5,23 г). Розчин залишали нагріватися до кімнатної

15

температури і перемішували протягом 16 годин. Додавали гексан і перемішували розчин при кімнатній температурі протягом однієї години, фільтрували і видаляли розчинник у вакуумі.

Приклад 478F

(4R, 7S)-2-(2,3,3a, 4,7,7a-гексагідро-1H-4,7-метаноінден-5-іл)бензальдегід

20

Сполуку прикладу 478E (941 мг), 2-формілфенілборонову кислоту (600 мг) і триосновний фосфат калію (1415 мг) додавали до тетрагідрофурану (20 мл). Розчин дегазували і три рази продували азотом. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (244 мг) і нагрівали розчин при 60 °C протягом 16 годин. Розчин охолоджували, додавали до води й екстрагували 50 % сумішшю етилацетат (гексани). Екстракт промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію, концентрували й очищали колонковою флеш-хроматографією на

25

силікагелі з використанням 10 % суміші етилацетату (гексани).

Приклад 478G

4-{4-[2-[(4R, 7S)-2,3,3a, 4,7,7a-гексагідро-1H-4,7-метаноінден-5-іл]бензил]піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксибензамід

30

Сполуку прикладу 478D (200 мг), сполуку прикладу 478F (74 мг) і ціаноборгідрид натрію на полімері (2,15 ммоль/м, 144 мг) додавали до тетрагідрофурану (3 мл) і оцтової кислоти (0,7 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчин концентрували у вакуумі й очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 5 % суміші метанол (хлористий метилен), одержуючи вказану в заголовку сполуку в у вигляді моносоли оцтової

35

кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,94 (уш.с, 1H), 8,64 (т, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,27-7,18 (м, 5H), 7,16 (д, 1H), 6,99 (тт, 1H), 6,83 (дт, 2H), 6,78 (дд, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,23 (д, 1H), 3,87 (дд, 2H), 3,50 (м, 2H), 3,34 (т, 2H), 3,21 (уш.с, 4H), 2,73 (уш.с, 1H), 2,63 (уш.с, 1H), 2,46 (м, 4H), 2,11 (м, 2H), 1,95-1,75 (м, 4H), 1,91 (с, 3H), 1,66-1,52 (м, 6H), 1,28 (м, 2H), 1,02 (м, 2H), 0,85 (м, 1H).

Приклад 479

40

4-[4-(2-{5-[(1R, 5S)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-илметил]тієн-2-іл}бензил)піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксибензамід

Приклад 479A

Трет-бутил 4-(4-метоксикарбоніл-3-феноксифеніл)піперазин-1-карбоксилат

45

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1B трет-бутиловим ефіром піперазин-1-карбоксилату в прикладі 1D.

Приклад 479B

4-(4-(Трет-бутилкарбоніл)піперазин-1-іл)-2-феноксибензойна кислота

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1D сполукою прикладу 479A в прикладі 1E.

50

Приклад 479C

Трет-бутил 4-(4-(3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)фенілсульфонілкарбамоїл)-3-феноксифеніл)піперазин-1-карбоксилат

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 479B в прикладі 1G.

55

Приклад 479D

N-(3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)фенілсульфоніл)-2-фенокси-4-(піперазин-1-іл)бензамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1A сполукою прикладу 479C в прикладі 1B.

60

Приклад 479E

2-((4-(4-(3-нітро-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метиламіно)фенілсульфонілкарбамоїл)-3-феноксифеніл)піперазин-1-іл)метил)фенілборонова кислота

Сполуку прикладу 479D (213 мг), 2-формілфенілборонову кислоту (54 мг) і ціаноборгідрид натрію на полімері (2,38 ммоль/м, 252 мг) додавали до тетрагідрофурану (3,5 мл) і оцтової кислоти (1,1 мл) і перемішували розчин при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчин очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 1 % оцтової кислоти і 10 % метанолу в хлористому метилені.

Приклад 479F

Гідрохлорид 8-((5-бромтіофен-2-іл)метил)-8-азабіцикло[3.2.1]октану

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи 4'-хлордифеніл-2-карбоксальдегід на 5-бромтіофен-2-карбальдегід і трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат на гідрохлорид 8-азабіцикло[3.2.1]октану в прикладі 1А.

Приклад 479G

4-[4-(2-(5-(8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-ілметил)тіофен-2-іл)бензил)піперазин-1-іл]-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метиламіно]фенілсульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку прикладу 479E (80 мг), сполуку прикладу 479F (42,5 мг), дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II) (7,7 мг) і гідроксид літію (10,5 мг) об'єднували в суміші диметоксітану (1,6 мл), метанолу (0,5 мл) і води (0,7 мл) у посудині для мікрохвильового опромінення. Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі CEM Discover при 150 °C протягом 15 хвилин. Сиру речовину очищали колонковою флеш-хроматографією, елюючи з градієнтом від 1 % метанолу/хлористий метилен до 5 % метанолу/хлористий метилен. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (м, 2H), 7,64 (м, 2H), 7,44 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,12 (м, 3H), 6,90 (м, 2H), 6,85 (т, 1H), 6,68 (м, 3H), 6,30 (д, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,17 (м, 4H), 3,08 (м, 4H), 2,45 (м, 6H), 1,92 (м, 2H), 1,62 (м, 4H), 1,54 (м, 3H), 1,28 (м, 6H).

Приклад 480

4-[4-(2-(5-[(1R, 5S)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-илметил]тієн-2-іл)бензиліден)піперидин-1-іл]-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Приклад 480А

Метил 2-фенкси-4-(1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан-8-ил)бензоат

Метил 4-фтор-2-феноксibenзоат (2 г) і 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан (1,279 г) об'єднували в диметилсульфоксиді (12 мл) у круглодонній колбі на 250 мл. Додавали карбонат натрію (1,291 г). Колбу герметизували і нагрівали при 130 °C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, ретельно промивали водою і насиченим розчином солі, і сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували, одержуючи необхідний продукт.

Приклад 480В

Метил 4-(4-оксопіперидин-1-іл)-2-феноксibenзоат

Сполуку прикладу 480А розчиняли в оцтовій кислоті (30 %, 20 мл) і тетрагідрофурані (10 мл). Реакційну суміш нагрівали при 75 °C протягом ночі. Об'єм зменшували у вакуумі, а залишок нейтралізовували розчином гідроксиду натрію й екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи необхідний продукт.

Приклад 480С

Метил 4-(4-(2-бромбензиліден)піперидин-1-іл)-2-феноксibenзоат

Диметилсульфоксид (22,88 мл) з гідридом натрію (0,332 г) нагрівали при 70 °C протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури і додавали бромід (2-бромбензил)трифенілфосфонію (3,40 г) у вигляді декількох порцій, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім додавали розчин метил 4-(4-оксопіперидин-1-іл)-2-феноксibenзоату (1,8 г) у диметилсульфоксиді (5,20 мл) і нагрівали реакційну суміш при 70 °C протягом вихідних. Реакційну суміш підкислювали 1М водним розчином HCl і екстрагували ефіром. Об'єднані екстракти ретельно промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією, елюючи 0-20 % етилацетату в гексані.

Приклад 480D

Метил 2-фенкси-4-(4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензиліден)піперидин-1-іл)бензоат

Сполуку прикладу 480С (259 мг), біс(пінаколято)дибор (206 мг), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) із хлористим метиленом (22 мг) і ацетат калію (159 мг) об'єднували в диметилсульфоксиді (2,7 мл). Реакційну суміш нагрівали при 90 °C протягом 36 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, ретельно промивали водою і

насиченим розчином солі, і сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували у вакуумі. Сиру тверду речовину промивали гексанами і сумішшю гексани/ефір (2:1), одержуючи необхідний продукт.

Приклад 480E

5 4-(4-(2-(5-(8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-ілметил)тіофен-2-іл)бензиліден)піперидин-1-іл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 479E сполукою прикладу 480D у прикладі 479G.

Приклад 480F

10 4-(4-(2-(5-(8-Азабіцикло[3.2.1]октан-8-ілметил)тіофен-2-іл)бензиліден)піперидин-1-іл)-N-(3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)фенілсульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 1E сполукою прикладу 480E в прикладі 1G.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,54 (с, 1H), 9,36 (уш.с, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,34 (м, 3H), 7,25 (м, 4H), 7,16 (д, 1H), 7,00 (т, 1H), 6,84 (д, 2H), 6,81 (дд, 1H), 6,44 (д, 1H), 6,37 (уш.с, 1H), 4,36 (д, 2H), 3,85 (м, 3H), 3,44 (м, 2H), 3,28 (м, 6H), 2,36 (м, 3H), 2,23 (м, 4H), 1,90 (м, 3H), 1,81 (м, 2H), 1,62 (м, 5H), 1,47 (м, 1H), 1,29 (м, 2H).

Приклад 481

4-[4-(3-{5-[(1R, 5S)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-илметил]тієн-2-іл}бензил)піперазин-1-іл]-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

20 Приклад 481A

3-((4-(4-(3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)фенілсульфонілкарбамоїл)-3-феноксифеніл)піперазин-1-іл)метил)фенілборонова кислота

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи 2-формілфенілборонову кислоту на 3-формілфенілборонову кислоту в прикладі 479E.

25 Приклад 481B

4-[4-(3-{5-(8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-ілметил)тіофен-2-іл}бензил)піперазин-1-іл]-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-феноксibenзамід

Сполуку даного прикладу одержували, замінюючи сполуку прикладу 479E сполукою прикладу 481A в прикладі 479G.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,76 (уш.с, 1H), 9,55 (уш.с, 1H), 8,55 (т, 1H), 8,46 (д, 1H), 7,75 (м, 2H), 7,54 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,20 (м, 4H), 6,97 (м, 1H), 6,86 (м, 1H), 6,82 (м, 3H), 6,55 (м, 1H), 4,41 (д, 2H), 3,88 (м, 6H), 3,43 (м, 3H), 3,30 (м, 6H), 3,06 (м, 6H), 1,90 (м, 4H), 1,65 (м, 5H), 1,30 (м, 3H).

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> MILAN BRUNCKO

35 HONG DING

GEORG A. DOHERTY

STEVEN W. ELMORE

LISA HASVOLD

LAURA HEXAMER

40 AARON KUNZER

ROBERT A. MANTEI

WILLIAM J. MCCLELLAN

CHANG H. PARK

CHEOL-MIN PARK

45 ANDREW M. PETROS

XIAOHONG SONG

ANDREW J. SOUERS

GERARD M. SULLIVAN

ZHI-FU TAO

50 GARY T. WANG

LE WANG

XILU WANG

MICHAEL D. WENDT

55 <120> СЕЛЕКТИВНІ ДО BCL-2 АГЕНТИ, ЯКІ ВИКЛИКАЮТЬ АПОПТОЗ, ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ І ІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

<130> 9696US01

<140> 12/631, 404

<141> 2009-12-04

<150> 61/181, 180

60 <151> 2009-05-26

<150> 61/120, 275  
 <151> 2008-12-05  
 <160> 1  
 <170> FastSEQ for windows version 4.0  
 5 <210> 1  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 10 <223> Пептидний зонд  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 1  
 <223> Gly модифікований ацетилом  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 13  
 <223> Lys модифікований 6-fam  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> 16  
 <223> Arg модифікований NH<sub>2</sub>  
 <400> 1  
 Gly Gln Val Gly Arg Gln Leu Ala Ile Ile Gly Asp Lys Ile Asn Arg  
 1 5 10 15 =

## 25 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука або її терапевтично прийнятна сіль, вибрана з  
 2-(бензилокси)-4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-  
 2Н-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензаміду;  
 30 4-(4-(4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-  
 ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(2-фенілетокси)бензаміду;  
 2-бензил-4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2Н-  
 піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензаміду;  
 35 2-бензил-4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((тетрагідро-2Н-піран-4-  
 ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензаміду;  
 2-бензил-4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((3-морфолін-4-  
 ілпропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензаміду;  
 4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-  
 ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(2-фенілетил)бензаміду;  
 40 2-(бензиламіно)-4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-  
 2Н-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензаміду;  
 4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-метокси-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2Н-  
 піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)бензаміду;  
 45 4-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)-3-ізобутилпіперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2Н-  
 піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-феноксибензаміду;  
 5-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-  
 ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-1,1'-дифеніл-2-карбоксаміду;  
 5-(4-((4'-хлор-1,1'-дифеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((3-(диметиламіно)пропіл)аміно)-3-  
 нітрофеніл)сульфоніл)-1,1'-дифеніл-2-карбоксаміду;  
 50 N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-фенокси-4-(4-((3-  
 фенілпропаноїл)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-ил]аміно)піперидин-1-  
 іл)бензаміду;  
 N-((4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-фенокси-4-(4-((3-  
 фенілпропаноїл)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-ил]аміно)піперидин-1-  
 55 іл)бензаміду;  
 N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-фенокси-4-(4-((3-  
 фенілпропіл)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-ил]аміно)піперидин-1-  
 іл)бензаміду;

N-((4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-фенокси-4-(4-[(3-фенілпропіл)](1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-іл)аміно)піперидин-1-іл)бензамід;

- 5 4-[4-(2-[(1R,5S)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)аміно]бензил)піперазин-1-іл]-N-((4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-феноксибензамід;
- 4-[4-(2-[(1R,5S)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)аміно]бензил)піперазин-1-іл]-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-феноксибензамід;
- 4-[4-(2-(3-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)бензил)піперазин-1-іл]-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-феноксибензамід;
- 10 4-[4-(2-(3-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)бензил)піперазин-1-іл]2-фенокси-N-((4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]-3-[(трифтометил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)бензамід;
- 4-[4-(2-(3-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)бензил)піперазин-1-іл]2-фенокси-N-((4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)бензамід;
- 4-[4-(2-(3-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)бензил)піперазин-1-іл]N-((4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-феноксибензамід;
- 15 4-(4-(2-[(4R,7S)-2,3,3а,4,7,7а-гексагідро-1Н-4,7-метаноінден-5-іл]бензил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-феноксибензамід;
- 4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-илметил]тієн-2-іл}бензил)піперазин-1-іл]-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-феноксибензамід;
- 20 4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-илметил]тієн-2-іл}бензиліден)піперидин-1-іл]-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-феноксибензамід; і
- 4-[4-(3-{5-[(1R,5S)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-илметил]тієн-2-іл}бензил)піперазин-1-іл]-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-феноксибензамід.
2. Композиція для лікування раку сечового міхура, раку мозку, раку грудей, раку кісткового мозку, раку шийки матки, хронічного лімфолейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфоми, злоякісного лімфоїдного новоутворення Т-клітинної або В-клітинної природи, меланоми, мієлогенного лейкозу, раку порожнини рота, раку яєчника, недрібноклітинного раку легень, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легень або раку селезінки, яка містить ексципієнт
- 30 і терапевтично ефективну кількість сполуки або її терапевтично прийнятної солі за п. 1.
3. Сполука або її терапевтично прийнятна сіль за п. 1 для застосування при лікуванні раку сечового міхура, раку мозку, раку грудей, раку кісткового мозку, раку шийки матки, хронічного лімфолейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфоми, злоякісного лімфоїдного новоутворення Т-клітинної або В-клітинної природи, меланоми, мієлогенного лейкозу, раку порожнини рота, раку
- 35 яєчника, недрібноклітинного раку легень, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легень або раку селезінки у пацієнта.
4. Сполука або її терапевтично прийнятна сіль за п. 1 і один додатковий терапевтичний агент для застосування при лікуванні раку сечового міхура, раку мозку, раку грудей, раку кісткового мозку, раку шийки матки, хронічного лімфолейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфоми, злоякісного лімфоїдного новоутворення Т-клітинної або В-клітинної природи, меланоми, мієлогенного лейкозу, раку порожнини рота, раку яєчника, недрібноклітинного раку легень, раку
- 40 передміхурової залози, дрібноклітинного раку легень або раку селезінки у пацієнта.

45

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601