



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107706** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

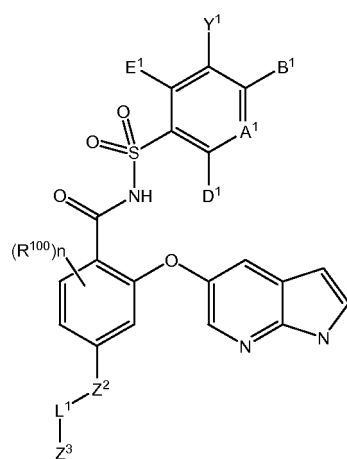
<p>(21) Номер заявки: а 2012 14904</p> <p>(22) Дата подання заявки: 22.11.2010</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.02.2015</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 12/787,682</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 26.05.2010</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 25.03.2013, Бюл.№ 6</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.02.2015, Бюл.№ 3</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/US2010/057587, 22.11.2010</p>	<p>(72) Винахідник(и): Бранко Мілан (US), Дін Хун (US), Доурті Джордж (US), Елмор Стівен (US), Хасвольд Ліза (US), Хексамер Лаура (US), Канзер Аарон Р. (US), Сун Сяохун (US), Сауерс Ендрю Дж. (US), Салліван Джерард (US), Тао Чжи-Фу (US), Ванг Гарі Т. (US), Ван Ле (US), Ван Сілу (US), Уендт Майкл (US), Мантей Роберт (US), Хансен Тодд М. (US)</p> <p>(73) Власник(и): ЕББВІ БАХАМАЗ ЛТД., Sassoon House, Shirley Street & Victoria Avenue, New Providence, Nassau, Bahamas (BS)</p> <p>(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2010/138588 A2; 02.12.2010 WO 2010/065824 A2; 10.06.2010 WO 2005/049594 A1; 02.06.2005</p>
--	---

(54) АПОПТОЗ-ІНДУКУЮЧИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ Й ІМУННИХ І АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

(57) Реферат:

Розкриті сполуки, які інгібують активність антиапоптичних Bcl-2-білків, композиції, що містять такі сполуки, і способи лікування захворювань, у процесі яких експресується антиапоптичний Bcl-2-білок.

UA 107706 C2



(II),

Опис

Дана заявка є частковим продовженням Патентної заявки США, серійний № 12/787682, поданої 26 травня 2010 року, яка заявляє пріоритет щодо Попередньої патентної заявки США, серійний № 61/181203, поданої 26 травня 2009 року, які обидві включені за допомогою

5 посилання у всій їхній повноті.

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується сполук, які інгібують активність Bcl-2 анти-апоптичних білків, композицій, що містять такі сполуки, і способів лікування захворювань, у процесі яких експресуються анти-апоптичні Bcl-2 білки.

10 Передумови винаходу

Анти-апоптичні Bcl-2 білки зв'язують із рядом захворювань. Тому в терапії існує необхідність у сполуках, які інгібують активність анти-апоптичних Bcl-2 білків.

Надекспресія Bcl-2 білків співвідноситься з резистентністю до хіміотерапії, клінічним результатом, прогресуванням захворювання, загальним прогнозом або комбінацією

15 вищевказаних факторів у різних ракових захворюваннях і розладах імунної системи.

Залучення Bcl-2 білків у рак сечового міхура, рак головного мозку, рак молочної залози, рак кісткового мозку, цервікальний рак, хронічний лімфоцитарний лейкоз, колоректальний рак, рак стравоходу, гепатоцелюлярний рак, лімфобластний лейкоз, фолікулярну лімфому, лімфоїдні злоскісні захворювання Т-клітинного або В-клітинного походження, меланому, мієлогенний

20 лейкоз, мієлому, рак ротової порожнини, рак яєчника, недрібноклітинний рак легені, рак передміхурової залози, дрібноклітинний рак легені, рак селезінки й подібні захворювання описане в заявках, які знаходяться у спільній власності, PCT US 2004/36770, опублікована як WO 2005/049593, і PCT US 2004/037911, опублікована як WO 2005/049594.

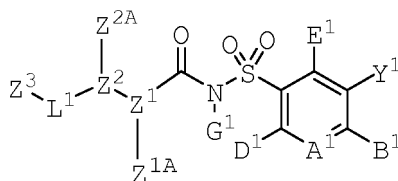
Залучення Bcl-2 білків в імунні й аутоімунні захворювання описане в Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3, 378-384; British Journal of Haematology 2000, 110(3), 584-90; Blood 2000, 95(4), 1283-92; і New England Journal of Medicine 2004, 351(14), 1409-1418. Залучення Bcl-2 білків в артрит розкривається в Попередній Патентній Заявці США, серійний № 60/988479, яка знаходиться в спільній власності. Залучення Bcl-2 білків у відторгнення трансплантата кісткового мозку розкривається в Попередній Патентній Заявці США, серійний № 11/941196, яка

30 знаходиться в спільній власності.

Суть винаходу

Один варіант здійснення даного винаходу, отже, стосується сполук або терапевтично прийнятних солей, які є корисними як інгібітори анти-апоптичних Bcl-2 білків, де сполуки мають

35



(I),

де

A¹ являє собою N або C(A²);

40 A² являє собою H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, °C(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ або C(O)OR¹A;

45 B¹ являє собою H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, °C(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ або C(O)OR¹A;

50

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

E^1 являє собою H , 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 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F , Cl , Br , I , CN , NO_2 , N_3 , OH , $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ 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} , SO_2R^{17} , NH_2 , NHR^{17} , $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ або $NHSO_2R^{17}$; або

E^1 і Y^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, нафтилен, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; і

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

Y^1 і B^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, нафтилен, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; і

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

A^2 і B^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, нафтилен, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; і

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

A^2 і D^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, нафталін, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; і

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

G^1 являє собою H , або $C(O)OR$;

R являє собою алкіл;

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

R^{1A} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл або циклоалкініл;

R^2 являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{2A} ; R^{2A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^3 являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{3A} ; R^{3A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^4 являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{4A} ; R^{4A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

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

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

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

15 R^{6C} являє собою азиридин-1-іл, азетидин-1-іл, піролідин-1-іл або піперидин-1-іл, кожний з яких містить одну CH_2 групу, яка є незаміщеною або заміщена 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 є неконденсованим або конденсований з R^{8A} ; R^{8A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

20 R^9 являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{9A} ; R^{9A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{10} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{10A} ; R^{10A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

25 R^{11} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{12} , OR^{12} , SR^{12} , $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12} , $C(O)R^{12}$, $CO(O)R^{12}$, $^oC(O)R^{12}$, $^oC(O)OR^{12}$, NH_2 , NHR^{12} , $N(R^{12})_2$, $NHC(O)R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NHS(O)_2R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NHC(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{12}$, $NHC(O)N(R^{12})_2$, $NR^{12}C(O)NHR^{12}$, $NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{12}$, $C(O)NHSO_2R^{12}$, $C(O)NR^{12}SO_2R^{12}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{12} , $SO_2N(R^{12})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{12}$, $C(N)N(R^{12})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;

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

35 R^{13} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{13A} ; R^{13A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{14} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{14A} ; R^{14A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

40 R^{15} являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{15A} ; R^{15A} являє собою бензол, гетероарен, 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} ;

R^{18} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{18A} ; R^{18A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

45 R^{19} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{19A} ; R^{19A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{20} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{20A} ; R^{20A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

50 R^{21} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{22} , OR^{22} , SR^{22} , $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $C(O)R^{22}$, $CO(O)R^{22}$, $^oC(O)R^{22}$, $^oC(O)OR^{22}$, NH_2 , NHR^{22} , $N(R^{22})_2$, $NHC(O)R^{22}$, $NR^{22}C(O)R^{22}$, $NHS(O)_2R^{22}$, $NR^{22}S(O)_2R^{22}$, $NHC(O)OR^{22}$, $NR^{22}C(O)OR^{22}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{22}$, $NHC(O)N(R^{22})_2$, $NR^{22}C(O)NHR^{22}$, $NR^{22}C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{22}$, $C(O)NHSO_2R^{22}$, $C(O)NR^{22}SO_2R^{22}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{22} , $SO_2N(R^{22})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{22}$, $C(N)N(R^{22})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;

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

60 R^{23} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{23A} ; R^{23A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{24} являє собою гетероарен, який є неконденсованим або конденсований з R^{24A} ; R^{24A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

- R^{25} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{25A} ; R^{25A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- Z^1 являє собою R^{26} або R^{27} ;
- Z^2 являє собою R^{28} , R^{29} або R^{30} ;
- Z^{1A} і Z^{2A} обидва відсутні або взяті разом з утворенням CH_2 , CH_2CH_2 або Z^{12A} ;
- Z^{12A} являє собою C_2-C_6 -алкілен, що містить одну або дві CH_2 групи, які заміщені NH , $N(CH_3)$, S , $S(O)$ або SO_2 ;
- L^1 являє собою R^{37} , OR^{37} , SR^{37} , $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37} , $C(O)R^{37}$, $CO(O)R^{37}$, $^{\circ}C(O)R^{37}$, $^{\circ}C(O)OR^{37}$, NHR^{37} , $C(O)NH$, $C(O)NR^{37}$, $C(O)NHOR^{37}$, $C(O)NH SO_2R^{37}$, SO_2NH , SO_2NHR^{37} , $C(N)NH$ або $C(N)NHR^{37}$;
- R^{26} являє собою фенілен, який є неконденсованим або конденсований з R^{26A} ; R^{26A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{27} являє собою гетероарилен, який є неконденсованим або конденсований з R^{27A} ; R^{27A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{28} являє собою фенілен, який є неконденсованим або конденсований з R^{28A} ; R^{28A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{29} являє собою гетероарилен, який є неконденсованим або конденсований з R^{29A} ; R^{29A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{30} являє собою циклоалкілен, циклоалкенілен, гетероциклоалкілен або гетероциклоалкенілен, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{30A} ; R^{30A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{37} являє собою зв'язок або R^{37A} ;
- R^{37A} являє собою алкілен, алкенілен, або алкінілен, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними R^{37B} , OR^{37B} , SR^{37B} , $S(O)R^{37B}$, SO_2R^{37B} , $C(O)R^{37B}$, $CO(O)R^{37B}$, $^{\circ}C(O)R^{37B}$, $^{\circ}C(O)OR^{37B}$, NH_2 , NHR^{37B} , $N(R^{37B})_2$, $NHC(O)R^{37B}$, $NR^{37B}C(O)R^{37B}$, $NHS(O)_2R^{37B}$, $NR^{37B}S(O)_2R^{37B}$, $NHC(O)OR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)OR^{37B}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{37B}$, $NHC(O)N(R^{37B})_2$, $NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{37B}$, $C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{37B}$, $C(O)NH SO_2R^{37B}$, $C(O)NR^{37B}SO_2R^{37B}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{37B} , $SO_2N(R^{37B})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{37B}$, $C(N)N(R^{37B})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br і I замісниками;
- R^{37B} являє собою алкіл, алкеніл, алкініл або R^{37C} ;
- R^{37C} являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл;
- Z^3 являє собою R^{38} , R^{39} або R^{40} ;
- R^{38} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{38A} ; R^{38A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{39} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{39A} ; R^{39A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{40} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{40A} ; R^{40A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- де групи, представлені як R^{26} і R^{27} , є заміщеними (тобто, якщо Z^{1A} і Z^{2A} відсутні) або додатково заміщеними (тобто, якщо Z^{1A} і Z^{2A} присутні) замісниками R^{41} , OR^{41} , SR^{41} , $S(O)R^{41}$, SO_2R^{41} , $C(O)R^{41}$, $CO(O)R^{41}$, $^{\circ}C(O)R^{41}$, $^{\circ}C(O)OR^{41}$, NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)R^{41}$, $NR^{41}C(O)R^{41}$, $NHS(O)_2R^{41}$, $NR^{41}S(O)_2R^{41}$, $NHC(O)OR^{41}$, $NR^{41}C(O)OR^{41}$, $NHC(O)NHR^{41}$, $NHC(O)N(R^{41})_2$, $NR^{41}C(O)NHR^{41}$, $NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHR^{41}$, $C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHOR^{41}$, $C(O)NH SO_2R^{41}$, $C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$, SO_2NHR^{41} , $SO_2N(R^{41})_2$, $C(N)NHR^{41}$ або $C(N)N(R^{41})_2$;
- R^{41} являє собою гетероарил, який конденсований з R^{43A} ; R^{43A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; який є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном або R^{43B} ; R^{43B} являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- де циклічні групи, представлені як E^1 і Y^1 разом, Y^1 і B^1 разом, A^2 і D^1 разом, R^{1A} , R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , R^4 , R^{4A} , R^6 , R^{6C} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{9A} , R^{10} , R^{10A} , R^{13} , R^{13A} , R^{14} , R^{14A} , R^{15} , R^{15A} , R^{18} , R^{18A} , R^{19} , R^{19A} , R^{20} , R^{20A} , R^{23} , R^{23A} , R^{24} , R^{24A} , R^{25} , R^{25A} , R^{26} , R^{26A} , R^{27} , R^{27A} , R^{28} , R^{28A} , R^{29} , R^{29A} , R^{30} , R^{30A} , R^{37B} , R^{38} , R^{38A} , R^{39} , R^{39A} , R^{40} і R^{40A} , незалежно є незаміщеними, що не мають додаткового заміщення, заміщеними або додатково заміщеними одним або двома або трьома або чотирма або п'ятьма незалежно вибраними замісниками R^{57A} , R^{57} , OR^{57} , SR^{57} , $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $^{\circ}C(O)R^{57}$, $^{\circ}C(O)OR^{57}$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$,

$$\text{NR}^{57}\text{C(O)NHR}^{57}, \text{NR}^{57}\text{C(O)N(R}^{57})_2, \text{C(O)NH}_2, \text{C(O)NHR}^{57}, \text{C(O)N(R}^{57})_2, \text{C(O)NHOH}, \text{C(O)NHOR}^{57}, \\ \text{C(O)NHSO}_2\text{R}^{57}, \text{C(O)NR}^{57}\text{SO}_2\text{R}^{57}, \text{SO}_2\text{NH}_2, \text{SO}_2\text{NHR}^{57}, \text{SO}_2\text{N(R}^{57})_2, \text{C(O)H}, \text{C(O)OH}, \text{C(N)NH}_2, \\ \text{C(N)NHR}^{57}, \text{C(N)N(R}^{57})_2, \text{CNOH}, \text{CNOCH}_3, \text{OH}, (\text{O}), \text{CN}, \text{N}_3, \text{NO}_2, \text{CF}_3, \text{CF}_2\text{CF}_3, \text{OCF}_3, \text{OCF}_2\text{CF}_3, \text{F}, \\ \text{Cl}, \text{Br} \text{ аёо I};$$

5 R^{57A} являє собою спіроалкіл або спірогетероалкіл;

R^{57} являє собою R^{58} , R^{59} , R^{60} або R^{61} .

R^{58} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{58A} ; R^{58A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{59} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{59A} ; R^{59A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{60} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{60A} ; R^{60A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{61} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{62} , OR^{62} , SR^{62} , $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62} , $C(O)R^{62}$, $CO(O)R^{62}$, $^{\circ}C(O)R^{62}$, $^{\circ}C(O)OR^{62}$, NH_2 , NHR^{62} , $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHOSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{62} , $SO_2N(R^{62})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;

R^{62} являє собою R^{63} , R^{64} , R^{65} або R^{66} .

R^{63} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{63A} ; R^{63A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{64A} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{64A} ; R^{64A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{65} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{65A} ; R^{65A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{66} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{67} , OR^{67} , SR^{67} , $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67} , $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $^{\circ}C(O)R^{67}$, $^{\circ}C(O)OR^{67}$, NH_2 , NHR^{67} , $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHOSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{67} , $SO_2N(R^{67})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;

R^{67} являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл;

де циклічні групи, представлені як R^{57A} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{63} , R^{64} , R^{65} і R^{67} , є незаміщеними або заміщено одним або двома або трьома або чотирма незалежно вибраними замісниками R^{68} , OR^{68} , SR^{68} , $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68} , $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $^{\circ}C(O)R^{68}$, $^{\circ}C(O)OR^{68}$, NH_2 , NHR^{68} , $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{68} , $SO_2N(R^{68})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;

R^{68} являє собою R^{69} , R^{70} , R^{71} або R^{72} .

R^{69} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{69A} ; R^{69A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{70} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{70A} ; R^{70A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{71} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{71A} ; R^{71A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

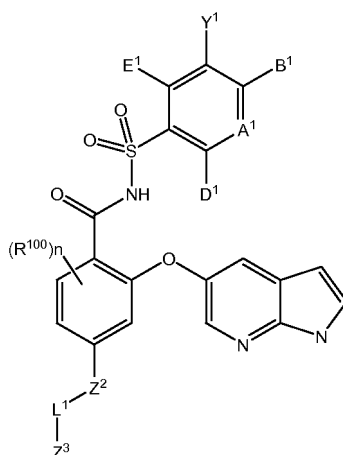
R^{72} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{73} , OR^{73} , SR^{73} , $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73} , $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $^{\circ}C(O)R^{73}$, $^{\circ}C(O)OR^{73}$, NH_2 , NHR^{73} , $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHOSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{73} , $SO_2N(R^{73})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$.

$C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;

R^{73} являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл; і

- 5 де групи, представлені як R^{69} , R^{70} і R^{71} , є незаміщеними або заміщені одним або двома або трьома або чотирма незалежно вибраними замісниками NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, SO_2NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I .

- 10 Інший варіант здійснення даного винаходу стосується сполук або терапевтично прийнятних солей, які є корисними як інгібітори анти-апоптичних Bcl-2 білків, де сполуки мають формулу (II)



(II),

або терапевтично прийнятна сіль такої сполуки, де

- 15 R^{100} має значення, визначене для замісників в R^{26} ;

n має значення 0, 1, 2 або 3;

A^1 являє собою N або $C(A^2)$;

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

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

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

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

- 45 i

Y^1 являє собою H, CN, NO₂, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, R¹⁷, OR¹⁷, C(O)R¹⁷, C(O)OR¹⁷, SR¹⁷, SO₂R¹⁷, NH₂, NHR¹⁷, N(R¹⁷)₂, NHC(O)R¹⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁷, C(O)N(R¹⁷)₂, NHS(O)R¹⁷ або NHSO₂R¹⁷; або

5 E^1 і Y^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, нафтилен, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; і

A^2 , B^1 і D^1 мають незалежно вибрані значення H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, °C(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNH₂, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ або C(O)OR^{1A}; або

10 Y^1 і B^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, нафтилен, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; і

15 A^2 , D^1 і E^1 мають незалежно вибрані значення H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, °C(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNH₂, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ або C(O)OR^{1A}; або

20 A^2 і B^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, нафтилен, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; і

25 D^1 , E^1 і Y^1 мають незалежно вибрані значення H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, °C(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNH₂, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ або C(O)OR^{1A}; або

30 A^2 і D^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, нафталін, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; і

35 B^1 , E^1 і Y^1 мають незалежно вибрані значення H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, °C(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNH₂, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ або C(O)OR^{1A}; або

40 R^1 являє собою R², R³, R⁴ або R⁵;

R^{1A} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл або циклоалкініл;

R^2 являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{2A}; R^{2A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

45 R^3 являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{3A}; R^{3A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^4 являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{4A}; R^{4A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

50 R^5 являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R⁶, NC(R^{6A})(R^{6B}), R⁷, OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, C(O)N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NHSO₂R⁷, NHC(O)OR⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷, SO₂N(R⁷)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR⁷, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br або I;

55 R^6 являє собою C₂-C₅-спіроалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) або N(CH₃)₂ замісником;

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

60 R^{6C} являє собою азиридин-1-іл, азетидин-1-іл, піролідин-1-іл або піперидин-1-іл, кожний з яких містить одну CH₂ групу, яка є незаміщеною або заміщена O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ або NH;

R^7 являє собою R⁸, R⁹, R¹⁰ або R¹¹;

R^8 являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{8A} ; R^{8A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^9 являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{9A} ; R^{9A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

5 R^{10} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{10A} ; R^{10A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

10 R^{11} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{12} , OR^{12} , SR^{12} , $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12} , $C(O)R^{12}$, $CO(O)R^{12}$, $^{\circ}C(O)R^{12}$, $^{\circ}C(O)OR^{12}$, NH_2 , NHR^{12} , $N(R^{12})_2$, $NHC(O)R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NHS(O)_2R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NHC(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{12}$, $NHC(O)N(R^{12})_2$, $NR^{12}C(O)NHR^{12}$, $NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{12}$, $C(O)NHSO_2R^{12}$, $C(O)NR^{12}SO_2R^{12}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{12} , $SO_2N(R^{12})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{12}$, $C(N)N(R^{12})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 ,

15 OCF_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 є неконденсованим або конденсований з R^{13A} ; R^{13A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

20 R^{14} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{14A} ; R^{14A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{15} являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{15A} ; R^{15A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

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

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

R^{18} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{18A} ; R^{18A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{19} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{19A} ; R^{19A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

30 R^{20} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{20A} ; R^{20A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

35 R^{21} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{22} , OR^{22} , SR^{22} , $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $C(O)R^{22}$, $CO(O)R^{22}$, $^{\circ}C(O)R^{22}$, $^{\circ}C(O)OR^{22}$, NH_2 , NHR^{22} , $N(R^{22})_2$, $NHC(O)R^{22}$, $NR^{22}C(O)R^{22}$, $NHS(O)_2R^{22}$, $NR^{22}S(O)_2R^{22}$, $NHC(O)OR^{22}$, $NR^{22}C(O)OR^{22}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{22}$, $NHC(O)N(R^{22})_2$, $NR^{22}C(O)NHR^{22}$, $NR^{22}C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{22}$, $C(O)NHSO_2R^{22}$, $C(O)NR^{22}SO_2R^{22}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{22} , $SO_2N(R^{22})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{22}$, $C(N)N(R^{22})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 ,

40 OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;

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

R^{23} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{23A} ; R^{23A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

45 R^{24} являє собою гетероарен, який є неконденсованим або конденсований з R^{24A} ; R^{24A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{25} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{25A} ; R^{25A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

Z^2 являє собою R^{28} , R^{29} або R^{30} ;

50 L^1 являє собою R^{37} , OR^{37} , SR^{37} , $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37} , $C(O)R^{37}$, $CO(O)R^{37}$, $^{\circ}C(O)R^{37}$, $^{\circ}C(O)OR^{37}$, NHR^{37} , $C(O)NH$, $C(O)NR^{37}$, $C(O)NHOR^{37}$, $C(O)NHSO_2R^{37}$, SO_2NH , SO_2NHR^{37} , $C(N)NH$ або $C(N)NHR^{37}$;

R^{28} являє собою фенілен, який є неконденсованим або конденсований з R^{28A} ; R^{28A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

55 R^{29} являє собою гетероарилен, який є неконденсованим або конденсований з R^{29A} ; R^{29A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{30} являє собою циклоалкілен, циклоалкенілен, гетероциклоалкілен або гетероциклоалкенілен, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{30A} ; R^{30A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{37} являє собою зв'язок або R^{37A} ;

- R^{37A} являє собою алкілен, алкенілен або алкінілен, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними R^{37B} , OR^{37B} , SR^{37B} , $S(O)R^{37B}$, SO_2R^{37B} , $C(O)R^{37B}$, $CO(O)R^{37B}$, $^{\circ}C(O)R^{37B}$, $^{\circ}C(O)OR^{37B}$, NH_2 , NHR^{37B} , $N(R^{37B})_2$, $NHC(O)R^{37B}$, $NR^{37B}C(O)R^{37B}$, $NHS(O)_2R^{37B}$, $NR^{37B}S(O)_2R^{37B}$, $NHC(O)OR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)OR^{37B}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{37B}$, $NHC(O)N(R^{37B})_2$, $NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{37B}$, $C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{37B}$, $C(O)NH SO_2R^{37B}$, $C(O)NR^{37B}SO_2R^{37B}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{37B} , $SO_2N(R^{37B})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{37B}$, $C(N)N(R^{37B})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br і I замісниками;
- R^{37B} являє собою алкіл, алкеніл, алкініл або R^{37C} ;
- R^{37C} являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл;
- Z^3 являє собою R^{38} , R^{39} або R^{40} ;
- R^{38} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{38A} ; R^{38A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{39} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{39A} ; R^{39A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{40} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{40A} ; R^{40A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- де циклічні групи, представлені як E^1 і Y^1 разом, Y^1 і B^1 разом, A^2 і B^1 разом, A^2 і D^1 разом, R^{1A} , R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , R^4 , R^{4A} , R^6 , R^{6C} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{9A} , R^{10} , R^{10A} , R^{13} , R^{13A} , R^{14} , R^{14A} , R^{15} , R^{15A} , R^{18} , R^{18A} , R^{19} , R^{19A} , R^{20} , R^{20A} , R^{23} , R^{23A} , R^{24} , R^{24A} , R^{25} , R^{25A} , R^{26} , R^{26A} , R^{27} , R^{27A} , R^{28} , R^{28A} , R^{29} , R^{29A} , R^{30} , R^{30A} , R^{37B} , R^{38} , R^{38A} , R^{39} , R^{39A} , R^{40} і R^{40A} , незалежно є незаміщеними, що не мають додаткового заміщення, заміщеними або додатково заміщеними одним або двома або трьома або чотирма або п'ятьма незалежно вибраними замісниками R^{57A} , R^{57} , OR^{57} , SR^{57} , $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $^{\circ}C(O)R^{57}$, $^{\circ}C(O)OR^{57}$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{57}$, $C(O)NH SO_2R^{57}$, $C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{57} , $SO_2N(R^{57})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{57}$, $C(N)N(R^{57})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;
- R^{57A} являє собою спіроалкіл або гетероспіроалкіл;
- R^{57} являє собою R^{58} , R^{59} , R^{60} або R^{61} ;
- R^{58} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{58A} ; R^{58A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{59} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{59A} ; R^{59A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{60} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{60A} ; R^{60A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{61} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{62} , OR^{62} , SR^{62} , $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62} , $C(O)R^{62}$, $CO(O)R^{62}$, $^{\circ}C(O)R^{62}$, $^{\circ}C(O)OR^{62}$, NH_2 , NHR^{62} , $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NH SO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{62} , $SO_2N(R^{62})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;
- R^{62} являє собою R^{63} , R^{64} , R^{65} або R^{66} ;
- R^{63} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{63A} ; R^{63A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{64} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{64A} ; R^{64A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{65} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{65A} ; R^{65A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{66} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними R^{67} , OR^{67} , SR^{67} , $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67} , $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $^{\circ}C(O)R^{67}$, $^{\circ}C(O)OR^{67}$, NH_2 , NHR^{67} , $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NH SO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{67} , $SO_2N(R^{67})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$,

$C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I замісниками;

R^{67} являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл;

5 де циклічні групи, представлені R^{57A} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{63} , R^{64} , R^{65} і R^{67} , є незаміщеними або заміщено одним або двома або трьома або чотирма незалежно вибраними замісниками R^{68} , OR^{68} , SR^{68} , $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68} , $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $^{\circ}C(O)R^{68}$, $^{\circ}C(O)OR^{68}$, NH_2 , NHR^{68} , $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{68} , $SO_2N(R^{68})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;

R^{68} являє собою R^{69} , R^{70} , R^{71} або R^{72} ;

R^{69} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{69A} ; R^{69A} являє собою

15 бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{70} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{70A} ; R^{70A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{71} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{71A} ; R^{71A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

20 R^{72} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{73} , OR^{73} , SR^{73} , $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73} , $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $^{\circ}C(O)R^{73}$, $^{\circ}C(O)OR^{73}$, NH_2 , NHR^{73} , $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{73} , $SO_2N(R^{73})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;

R^{73} являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл; і

30 де групи, представлені як R^{69} , R^{70} і R^{71} , є незаміщеними або заміщено одним або двома або трьома або чотирма незалежно вибраними замісниками NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, SO_2NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I .

35 Інший варіант здійснення стосується сполук формули (I), де A^1 являє собою N або $C(A^2)$; A^2 являє собою H ; і G^1 являє собою H .

Інший варіант здійснення стосується сполук формули (I), де A^1 являє собою N або $C(A^2)$; A^2 являє собою H ; G^1 являє собою H ; і B^1 являє собою NHR^1 .

Інший варіант здійснення стосується сполук формули (I), де A^1 являє собою N або $C(A^2)$; A^2 являє собою H ; G^1 являє собою H ; B^1 являє собою NHR^1 ; і D^1 являє собою H .

40 Інший варіант здійснення стосується сполук формули (I), де A^1 являє собою N або $C(A^2)$; A^2 являє собою H ; G^1 являє собою H ; B^1 являє собою NHR^1 ; D^1 являє собою H ; і E^1 являє собою H .

Інший варіант здійснення стосується сполук формули (I), де A^1 являє собою N або $C(A^2)$; A^2 являє собою H ; G^1 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 .

45 Ще один варіант здійснення стосується сполук, що мають формулу (I) або формулу (II), які являють собою

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-біфеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

50 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-ілпіридин-4-іл)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

55 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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід:

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

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

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

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-(2-
15 нафтилсульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(2-метоксіетил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

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-ілметокси)феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-
[2,2,2-трифторетил]аміно}феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([3,3,3-трифторпропіл)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[2(2S)-1,4-діоксан-2-ілметокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Цис-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]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл)-N-((4-[2(2R)-1,4-діоксан-2-ілметокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1,4-діоксан-2-ілметил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-(1,4-
діоксан-2-ілметокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-4-(4-{[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-[4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

50 Транс-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]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-ціано-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід:

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

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

5 Цис-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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

10 4-(4-{[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-хлор-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл}метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-N-{4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}сульфоніл}бензамід;

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

20 Транс-4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-
({4-([4-(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-
піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

25 5-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл)аміно}сульфоніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)нікотинамід;

30 N-((5-бром-6-[(1-метилпіперидин-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

N-{[5-бром-6-(1,4-діоксан-2-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)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-піроло[2,3-b]піридин-
5-ілокси)бензамід;

N-({3-хлор-5-ціано-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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

45 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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід:

55 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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(3-хлор-4-{[2-(2-метоксіетокси)етил]сульфоніл}феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

60 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([2-(2-метоксіетокси)етил]сульфоніл)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

- Транс-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({4-{{(4-морфолін-4-ілциклогексил)окси}-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 5 N-({5-бром-6-{{1-тетрагідро-2H-піран-4-ілпіридин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 10 Цис-4-(4-{{4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({4-{{(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- Транс-N-{{4-{{4-{{бис(циклопропілметил)аміно}циклогексил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 15 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(1-метилпіридин-4-іл)метил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({4-{{(морфолін-3-ілметил)аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 20 4-(4-{{4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({4-{{(4-метилпіперазин-1-іл)аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({4-{{(4-морфолін-4-ілбут-2-иніл)окси}-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 25 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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 30 Транс-4-(4-{{8-(4-хлорфеніл)спіро[4.5]дец-7-ен-7-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({4-{{(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- Цис-4-(4-{{4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(4-метоксициклогексил)метил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 35 4-(4-{{8-(4-хлорфеніл)спіро[4.5]дец-7-ен-7-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({4-{{(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- Транс-4-(4-{{8-(4-хлорфеніл)спіро[4.5]дец-7-ен-7-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(4-метоксициклогексил)метил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 40 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 45 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{5-ціано-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- трет-бутил 3-{{4-{{4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл}аміно}сульфоніл)-2-нітрофенокси}метил}морфолін-4-карбоксилат;
- 50 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-((морфолін-3-ілметокси)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{{8-(4-хлорфеніл)спіро[4.5]дец-7-ен-7-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 55 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{1-(метилсульфоніл)піридин-4-іл}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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)аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 60 N-{{4-хлор-3-нітрофеніл}сульфоніл}-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

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

10 N-((3-хлор-5-фтор-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно)феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

і їх терапевтично прийнятні солі і метаболіти.

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-([1-2-фтор-1-(фторметил)етил]піперидин-4-іл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-([1-(2,2-дифторетил)піперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

30 Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-([4-(дициклопропіламіно)циклогексил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

35 N-([5-бром-6-([4-етилморфолін-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-([4-етилморфолін-3-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-[(4-тетрагідро-2H-піран-4-іл)морфолін-3-іл]метокси]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-
45 [(3S)-1-тетрагідро-2H-піран-4-іл]піперидин-3-іл]аміно)феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

50 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-([1,1-діоксидіоморфолін-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

60 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([3-ціано-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(1S, 3R)-3-морфолін-4-ілциклопентил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 5 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(1R, 3S)-3-морфолін-4-ілциклопентил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(морфолін-2-ілметил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 15 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[1-цис-3-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл]піперидин-4-іл}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 20 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-ілазетидин-3-іл)аміно]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 25 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-ілазетидин-3-іл)аміно]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 30 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-N-(4-[(транс-4-гідроксициклогексил)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;
- 35 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-N-(4-[(цис-4-метоксициклогексил)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;
- 40 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-(циклопропіламіно)циклогексил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 45 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[(4-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклогексил]аміно)феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 50 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-(метоксициклогексил)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 55 трет-бутил 4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]аміно)сульфоніл]-2-нітрофенокси]метил]-4-фторпіперидин-1-карбоксилат;
- 60 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-фторпіперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[(4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілпіперазин-1-іл)циклогексил]аміно)феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[1-2-фтор-1-(форметил)етил]піперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[(3R)-1-тетрагідро-2H-піран-4-ілпіролідин-3-іл]аміно)феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[3(R)-1-(2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)піролідин-3-іл]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[[(3S)-1-(2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)піролідин-3-іл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-(2-метоксіетил)морфолін-2-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-{{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{[транс-4-(фторметил)-1-оксетан-3-ілпіролідін-3-іл]метокси}-3-нітрофеніл}сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-5-ілокси)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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(1-оксетан-3-ілпіперидин-4-іл)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-([1-циклобутилпіперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[1-(2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-{{[(3S)-1-циклопропілпіролідін-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідрофуран-3-іл)піперидин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

40 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3R)-1-циклопропілпіролідин-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-[(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-(метилсульфоніл)піперидин-3-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

55 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{{(3R)-1-(метилсульфоніл)піролідин-3-іл}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-{[4-((1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]азетидин-3-іл)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-(метилсульфоніл)піролідин-3-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

N-[(4-[(3R)-1-ацетилпіролідин-3-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл-4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-метокси-2,2-диметилпропіл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-([[(1S, 3S)-3-гідроксциклопентил]метил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-5-ілокс)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-([[(1S, 3R)-3-гідроксициклопентил]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{{(3S)-2-оксопіперидин-3-іл}аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

30 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[[{1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]азетидин-3-іл)метил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл}-N-[[3-нітро-4-
35 {[(1-оксетан-3-ілазетидин-3-іл)метил]аміно}феніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{{(1-оксетан-3-ілпіперидин-4-іл)метил}аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-((4-(2-фторетил)морфолін-2-іл)метил)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід:

45 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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-фтор-1-оксетан-3-ілпіперидин-4-іл]метокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-((2S)-4,4-дифтор-1-окетан-3-ілпіролідин-2-ил]метокси)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-
55 {{(4-тетрагідро-2H-піран-4-ілморфолін-3-іл)метил}аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

60 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-
 {(4-тетрагідрофуран-3-ілморфолін-3-іл)метил]аміно)феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-
 b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[1-(2-фтор-1-(фторметил)етил)піперидин-4-іл]метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-([1-циклопропіл-4-фторпіперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{3-(трифторметокси)бензил}аміно)феніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-(диформетокси)бензил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-(1,4-діоксапіро[4.5]дец-8-иламіно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-N-[[4-[[4-(ацетиламіно)циклогексил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[3(3R)-1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-іл]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[(3S)-1-(2-фторетил)піролідин-3-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[[(3S)-1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-іл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[3(3R)-1-(2-фторетил)піролідин-3-іл]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{{(3S)-1-оксетан-3-ілпіролідін-3-іл}метокси)феніл}сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

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

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[3-(дифторметокси)бензил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([цис-3-морфолін-4-ілциклопентил]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-((метилсульфоніл)аміно)циклогексил)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([1-оксетан-3-ілпіперидин-4-іл)метокси]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-фтор-1-тетрагідро-2H-піран-4-іл]піперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-((4-фтор-1-тетрагідрофуран-3-іл)піперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-фтор-1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

5 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-((3R)-1-оксетан-3-ілпіролідін-3-іл)метил)аміно]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-гідроксициклогексил)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-3-(диметиламіно)пропокси]бензил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

15 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-(2-морфолін-4-ілетокси)бензил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(E)-4-гідроксі-1-адамантил]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(Z)-4-гідроксі-1-адамантил]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(4-{[1S, 4S)-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ілметокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(1R, 4R, 5R, 6S)-5,6-дигідроксибіцикло[2.2.1]гепт-2-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

30 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(1R, 4R, 5S, 6R)-5,6-дигідроксибіцикло[2.2.1]гепт-2-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[3-оксоциклогексил)метокси]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

40 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-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

45 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-((3S)-1-оксетан-3-ілпіролідін-3-іл)метил)аміно]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

50 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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Цис-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-((3S)-1-оксетан-3-ілпіролідін-3-іл)аміно]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-(2-метоксіетокси)етил]морфолін-2-іл)метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

60 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]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метил}аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 5 2-{[4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}-2-нітрофеніл]аміно}метил}морфолін-4-іл)оцтову кислоту;
- 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}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 10 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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-(метилсульфоніл)-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 15 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-{(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл]метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 20 етил 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}-2-нітрофеніл)піперазин-1-карбоксилат;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-іл]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 25 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-{[(3R)-1-(оксетан-3-іл)піролідин-3-іл]аміно}феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 30 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідин-3-іл]аміно]-3-{(трифторметил)сульфоніл]феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[1-ізопропілпіперидин-4-іл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 35 N-{[4-{[1-трет-бутилпіперидин-4-іл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[1-(2-метоксietил)піперидин-3-іл]метил}аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 40 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[1-(ціанометил)піперидин-3-іл]метил}аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл]метокси]-3-{(трифторметил)сульфоніл]феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 45 N-{[5-хлор-6-{[(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідин-3-іл]аміно}піридин-3-іл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 50 трет-бутил 4-{[4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}-2-нітрофеніл]аміно}піперазин-1-карбоксилат;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-(пентафтор-λ⁶-сульфаніл)-4-{(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[4-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл]метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідин-3-іл]окси]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 60

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-([4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл]аміно)феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-
[(3R)-тетрагідрофуран-3-іламіно]феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-((4-[(1-трет-бутилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)-4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-((4-(оксетан-3-іл)морфолін-2-іл)метил)аміно)-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід:

N-[(5-хлор-6-[(2S)-4-(ціанометил)морфолін-2-іл]метоксипіридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід:

N-[(5-хлор-6-[(2R)-4-(ціанометил)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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[[4-хлор-6-[(2R)-4-(N, N-диметилгіцил)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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід:

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-({5-хлор-6-[3-гідрокси-2-(гідроксиметил)-2-метилпропокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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]піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-([4-(1,3-дифторпропан-2-іл)морфолін-2-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[[1-(ціанометил)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід:

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-((3R)-1-[2-(2-метоксіетокси)етил]піролідін-3-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[(3R)-1-(N,N-диметилгіліл)піролідін-3-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{{1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл}аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[[1-(ціанометил)-4-фторпіридин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокс)бензамід;

- 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]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 5 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]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 10 N-{[5-хлор-6-{[1-(N, N-диметилгліцил)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 15 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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[(3R)-1-(ціанометил)піролідин-3-іл]аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[4'-хлорбіфеніл-2-іл]метил]-4-метоксипіперидин-1-іл)-N-{[5-хлор-6-{[4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл]метокси}піридин-3-іл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[4'-хлорбіфеніл-2-іл]метил]-4-метоксипіперидин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-{(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно}феніл}сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 20 4-(4-{[9-(4-хлорфеніл)-3-(1,3-дифторпропан-2-іл)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-{(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно}феніл}сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[9-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-{(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно}феніл}сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 25 4-(4-{[9-(4-хлорфеніл)-3-(1,3-дифторпропан-2-іл)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-хлор-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[9-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-хлор-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 30 N-{[5-хлор-6-{[4-фтор-1-метилпіперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 35 N-{[5-хлор-6-{[1-(N, N-диметилгліцил)-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[4'-хлорбіфеніл-2-іл]метил]-4-фторпіперидин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-{(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно}феніл}сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 40 4-(4-{[4'-хлорбіфеніл-2-іл]метил]-4-фторпіперидин-1-іл)-N-{[5-хлор-6-{[4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл]метокси}піридин-3-іл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[9-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-{[4-{(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}сульфоніл]бензамід;
- 45 N-{[5-хлор-6-{[(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-[2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)етокси]феніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 50 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{(транс-4-ціаноциклогексил)метил}аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-{[5-хлор-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 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-іл)етокси]піридин-3-іл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 60 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-(3-фурилметокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

5 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-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-{1-(1,3-дифторпропан-2-іл)-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

10 N-({3-хлор-4-[(4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)метокси]феніл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)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-ілметокси)феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-{{1-(2,2-дифторетил)-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

20 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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[6-{[1-(1,3-дифторпропан-2-іл)-4-фторпіперидин-4-іл]метокси}-5-(трифторметил)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-іл)етокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

35 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-{3-(циклопропіламіно)пропіл}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

40 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-фтор-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(3-хлор-4-[[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]метокси]феніл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

45 N-[(3-хлор-4-[[1-(N, N-диметилгліцил)піперидин-4-іл]метокси}феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

50 Транс-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогексил]метил]піперидин-1-іл)-N-({3-нітро-4-
[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;

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

55 N-({5-хлор-6-[(транс-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

60 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({6-[(транс-4-метоксициклогексил)метокси]-5-(трифторметил)піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({6-[(цис-4-метоксициклогексил)метокси]-5-(трифторметил)піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 5 N-({5-хлор-4-[(4,4-дифтор-1-гідроксициклогексил)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперидин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 10 N-[(3-хлор-4-{[транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил]метокси}феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 15 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-({3-[циклопропіл(1,3-тіазол-5-ілметил)аміно]пропіл)аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-({3-хлор-4-[(транс-4-гідроксициклогексил)метокси]феніл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 20 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-хлор-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)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)метокси]-3-(трифторметил)феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-({3-[циклопропіл(2,2,2-трифторетил)аміно]пропіл)аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 25 N-[(3-хлор-4-{[1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси}феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3,5-дифтор-4-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 30 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-({3-[циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно]пропіл)аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 35 N-[(3-хлор-4-{[1-(1-метил-L-проліл)піперидин-4-іл]метокси}феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3,4-дифтор-5-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 40 N-[(5-хлор-6-[(2S)-4-циклопропілморфолін-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперидин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 45 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперидин-1-іл)-N-({3-хлор-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- метил 2-[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл}сульфамоїл)-2-нітрофеніл)аміно]метил}морфолін-4-карбоксилат;
- 50 2-[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл}сульфамоїл)-2-нітрофеніл)аміно]метил}-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід;
- 55 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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-({3-[циклобутил(циклопропіл)аміно]пропіл)аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 60

- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 5 N-[(3-хлор-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси}феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-хлор-4-(тетрагідрофуран-3-ілметокси)феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(транс-4-гідроксициклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-[(3-хлор-4-{[4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл]метокси}феніл)сульфоніл]-4-(4-{[9-(4-хлорфеніл)-3-(оксетан-3-іл)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 15 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(2R)-4-циклопропілморфолін-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(2S)-4-циклопропілморфолін-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 20 4-(4-{[5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-[(5-хлор-6-{[4-циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно]циклогексил}метокси)піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 25 4-(4-{[5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-циклопропілморфолін-2-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-[(3-хлор-4-{[4-циклопропілморфолін-2-іл]метокси}феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 30 N-[(3-хлор-4-{[4-циклопропілморфолін-2-іл)метил]аміно}феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 35 2-[(2-хлор-4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл}феніл)аміно]метил]-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід;
- (2S)-2-[(3-хлор-5-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл}піридин-2-іл)окси]метил]-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід;
- 40 N-[(5-хлор-6-{[4-циклопропілморфолін-2-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 2-[(3-хлор-5-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл}піридин-2-іл)аміно]метил]-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід;
- 45 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 50 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-[(5-хлор-6-{[(1R, 2R, 4R, 5R)-5-гідрокси-5-метилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метокси}піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(2-ціаноетил)(циклопропіл)аміно]циклогексил}аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-[(5-хлор-6-{[(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-{[5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 60

- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-хлор-6-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-6-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 5 N-{[5-хлор-6-{[(1R, 2S, 4R, 5R)-5-гідрокси-5-метилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метокси}піридин-3-іл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 15 N-{[5-хлор-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси}піридин-3-іл]сульфоніл}-4-(4-{[5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[4-(3,3-
дифторпіролидин-1-ил)циклогексил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 20 N-({5-хлор-6-{[транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил]метокси}піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 25 N-({5-хлор-6-{[(цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]піридин-3-іл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[4-(2,2-
дифторциклопропіл)аміно]циклогексил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 30 N-({5-хлор-6-{[(цис-1-фтор-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-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 35 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-(2-оксаспіро[3.5]нон-7-ілметокси)феніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 40 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 45 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5,5-біс(фторметил)циклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 50 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-{[4-циклопропілморфолін-2-іл]метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 40 N-({5-хлор-6-{[транс-1-фтор-4-гідрокси-4-метилциклогексил]метокси}піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-({5-хлор-6-{[(цис-1-фтор-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]піридин-3-іл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 45 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([3-ціано-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси}феніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 50 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-{[(транс-4-етил-4-гідроксициклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-{[тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил]аміно]феніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 60 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([[(2S)-4-(оксетан-3-іл)морфолін-2-іл]метил]аміно)феніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-([3-хлор-4-{[транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил]метокси}феніл]сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[2-ціаноетил](циклопропіл)аміно]-1-фторциклогексил}метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[(2-оксаспіро[3.5]нон-7-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-ціано-4-метилциклогексил]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

15 {[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]([4-{[4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл]метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл)аміно}метилпівалат;

{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]([4-{[4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл]метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл)аміно}метил бутират;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-{[3-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-6-іл]сульфоніл}бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(6-{[(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-5-нітропіридин-3-іл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(5-ціано-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси}піридин-3-іл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}-2-нітрофеніл)морфолін-4-карбоксамід;

30 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[4-(метоксиметил)циклогексил]метил}аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(5-хлор-6-{[1-(1,3-тіазол-2-ил)піперидин-4-іл]метокси}піридин-3-іл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(6-{[(цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-5-нітропіридин-3-іл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

40 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

45 метил транс-4-{[4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}-2-нітрофеніл)аміно]метил}циклогексанкарбоксилат;

50 транс-4-{[4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}-2-нітрофеніл)аміно]метил}циклогексанкарбонову кислоту;

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}-2-нітрофеніл)-4-ціанопіперидин-1-карбоксамід;

55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[(цис-4-метоксиметил)циклогексил]метил}аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[(транс-4-метоксиметил)циклогексил]метил}аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

60 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-{[1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензотриазол-5-іл]сульфоніл}бензамід;

N-((5-хлор-6-[(2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]дец-8-ил)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

5 N-(4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]-2-нітрофеніл)-4-метоксипіперидин-1-карбоксамід;

N-(5-хлор-6-[(2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1,3-бензотіазол-5-іл)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

10 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-N-[[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл]сульфоніл]бензамід;

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

15 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-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

20 N-[[4-[[4,4-біс(гідроксиметил)циклогексил]метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-(2-хлор-4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]феніл)-4-метоксипіперидин-1-карбоксамід;

25 N-(2-хлор-4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]феніл)-4-ціанопіперидин-1-карбоксамід;

N-(2-хлор-4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]феніл)-4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоксамід;

30 N-(2-хлор-4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]феніл)-4-(метоксиметил)піперидин-1-карбоксамід;

N-[(5-хлор-6-[(5r, 8r)-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]дец-8-ил)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

35 N-[(5-хлор-6-[(5s, 8s)-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]дец-8-ил)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

40 N-(2-хлор-4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]феніл)-4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-карбоксамід;

N-[(5-хлор-6-[[транс-4-гідрокси-4-(метоксиметил)циклогексил]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

45 N-[(5-хлор-6-[[цис-4-гідрокси-4-(гідроксиметил)циклогексил]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[[транс-4-гідрокси-4-(гідроксиметил)циклогексил]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

50 N-[(5-хлор-6-[[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)циклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-хлорфеніл)-1-метил-3-[[4-(4-[[3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл]карбамоїл]-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)феніл]піперазин-1-іл)метил]циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту;

60 N-[(5-хлор-6-[[1-(оксетан-3-іл)піперидин-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід; і їх терапевтично прийнятні солі і метаболіти.

Інший варіант здійснення стосується сполуки 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-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензаміду або її фармацевтично прийнятної солі.

5 Інший варіант здійснення стосується сполуки транс-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)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензаміду або її фармацевтично прийнятної солі.

10 Інший варіант здійснення стосується сполуки цис-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]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензаміду або її фармацевтично прийнятної солі.

15 Інший варіант здійснення стосується сполуки транс-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]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензаміду або її фармацевтично прийнятної солі.

20 Інший варіант здійснення стосується сполуки 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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензаміду або її фармацевтично прийнятної солі.

Інший варіант здійснення стосується сполуки 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензаміду або її фармацевтично прийнятної солі.

25 Інший варіант здійснення стосується сполуки 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензаміду або її фармацевтично прийнятної солі.

30 Інший варіант здійснення стосується сполуки N-[(5-хлор-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензаміду або її фармацевтично прийнятної солі.

35 Інший варіант здійснення стосується сполуки N-({5-бром-6-{[1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіперидин-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензаміду або її фармацевтично прийнятної солі.

40 Інший варіант здійснення стосується сполуки 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3R)-1-(метилсульфоніл)піролідін-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензаміду або її фармацевтично прийнятної солі.

Інший варіант здійснення стосується сполуки 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3-циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно]пропіл)аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензаміду або її фармацевтично прийнятної солі.

45 Інший варіант здійснення стосується сполуки 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензаміду або її фармацевтично прийнятної солі.

50 Ще один варіант здійснення стосується сполук, які мають формулу (I) або формулу (II), які являють собою 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід; 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3R)-1-(метилсульфоніл)піролідін-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід; 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3-циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно]пропіл)аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід; або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки.

60 Ще один варіант здійснення стосується сполук, що мають формулу (I) або формулу (II), які являють собою N-[(5-хлор-6-{[1-(ціанометил)піперидин-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[3-циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно]пропіл}аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід; або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки.

5 Ще один варіант здійснення стосується сполук, що формулу (I) або формулу (II), які являють собою 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[
(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід; 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-
іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[
(цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-3-
нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід; або фармацевтично
10 прийнятну сіль такої сполуки.

Інший варіант здійснення стосується сполуки 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-
ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[3-циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно]пропіл}аміно]-3-
нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід; або її фармацевтично
прийнятну солі.

15 Ще один варіант здійснення стосується сполук, що формулу (I) або формулу (II), які являють собою 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-
([(3R)-1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіролідін-3-іл]метил)аміно]феніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід; 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-
іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[
(4-метилморфолін-2-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-
20 (1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід; або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки.

Ще один варіант здійснення стосується сполук, що мають формулу (I) або формулу (II), які являють собою 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-
[[(3-нітро-4-{[(3S)-тетрагідро-2Н-піран-3-ілметил]аміно]феніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

25 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-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
N-{[5-бром-6-{[1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіперидин-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-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

30 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-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-
([(3R)-1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіролідін-3-іл]метил)аміно]феніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[4-
метилморфолін-2-іл]метил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[(3R)-1-
(метилсульфоніл)піролідін-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

45 N-{[5-хлор-6-{[1-(ціанометил)піперидин-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-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[3-
циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно]пропіл}аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

50 N-{[5-хлор-6-{[(1R, 2S, 4R, 5R)-5-гідрокси-5-метилбіцикло[2.2.1]гепт-2-іл]метокси]піридин-3-
іл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-
піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[6-{[
(цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-5-нітропіридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-
нітро-4-{[тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил]аміно]феніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід; або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки.

60 Інший варіант здійснення стосується сполуки N-{[5-хлор-6-{[1-(ціанометил)піперидин-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензаміду або її фармацевтично прийнятної солі.

Ще один варіант здійснення стосується сполук, що формулу (I) або формулу (II), які являють собою 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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід; 4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-[(4-метокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензаміду; або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки.

Інший варіант здійснення стосується сполуки 4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-[(4-метокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензаміду або її фармацевтично прийнятної солі.

Інший варіант здійснення стосується композиції для лікування раку сечового міхура, раку головного мозку, раку молочної залози, раку кісткового мозку, цервікального раку, хронічного лімфоцитарного лейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфому, лімфоїдних злоякісних захворювань Т-клітинного або В-клітинного походження, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, раку ротової порожнини, раку яєчника, недрібноклітинного раку легені, хронічного лімфоцитарного лейкозу, мієломи, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легені або раку селезінки, де вказана композиція включає ексципієнт і терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або формули (II).

Інший варіант здійснення стосується способу лікування раку сечового міхура, раку головного мозку, раку молочної залози, раку кісткового мозку, цервікального раку, хронічного лімфоцитарного лейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфому, лімфоїдних злоякісних захворювань Т-клітинного або В-клітинного походження, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, раку ротової порожнини, раку яєчника, недрібноклітинного раку легені, хронічного лімфоцитарного лейкозу, мієломи, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легені або раку селезінки в пацієнта, при цьому вказаний спосіб включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або формули (II).

Інший варіант здійснення стосується способу лікування раку сечового міхура, раку головного мозку, раку молочної залози, раку кісткового мозку, цервікального раку, хронічного лімфоцитарного лейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфому, лімфоїдних злоякісних захворювань Т-клітинного або В-клітинного походження, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, раку ротової порожнини, раку яєчника, недрібноклітинного раку легені, хронічного лімфоцитарного лейкозу, мієломи, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легені або раку селезінки в пацієнта, при цьому вказаний спосіб включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або формули (II) і терапевтично ефективної кількості одного додаткового терапевтичного засобу або декількох додаткових терапевтичних засобів.

Докладний опис винаходу

Різні групи представлені в даній заявці ідентифікаторами (великі букви із числовими і/або буквеними індексами) і можуть мати конкретне здійснення.

Повинно бути зрозуміло, що відповідні валентності зберігаються для всіх груп і їх комбінацій, що одновалентні групи, які містять більше ніж один атом, вказуються в порядку зліва направо і приєднуються по їхніх лівих кінцях, і що двовалентні групи також вказуються в порядку зліва направо.

Також повинно бути зрозуміло, що конкретний варіант здійснення якої-небудь змінної в даній заявці може бути таким же або відмінним від іншого конкретного варіанта здійснення, що має такий же ідентифікатор.

Термін "алкеніл", який використовується в даній заявці, означає лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, що містить від 2 до 10 атомів вуглецю й містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Термін "C_x-C_y алкеніл" означає лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, який містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, який містить атоми вуглецю в кількості від x до y. Термін "C₃-C₆алкеніл" означає алкенільну групу, що містить 3-6 атомів вуглецю. Репрезентативні приклади алкенілу включають, але не обмежуються цим, бута-2,3-дієніл, етеніл, 2-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл, 3-бутеніл, 4-пентеніл, 5-гексеніл, 2-гептеніл, 1-гептеніл і 3-деценіл.

Термін "алкенілен" означає двовалентну групу, утворену з лінійного або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, який містить від 2 до 4 атомів вуглецю, і містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Термін "C_x-C_y алкенілен" означає двовалентну групу, утворену з лінійного або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, що містить щонайменше один

вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок і містить атоми вуглецю в кількості від x до y . Репрезентативні приклади алкенілену включають, але не обмежуються цим, $-\text{CH}=\text{CH}-$ і $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$.

Термін "алкіл", який використовується в даній заявці, означає лінійний або розгалужений насичений вуглеводневий ланцюг, який містить від 1 до 10 атомів вуглецю. Термін " $\text{C}_x\text{-C}_y$ алкіл" означає лінійний або розгалужений насичений вуглеводневий ланцюг, що містить атоми вуглецю в кількості від x до y . Наприклад, " $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл" означає лінійний або розгалужений насичений вуглеводневий ланцюг, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю. Репрезентативні приклади алкілу включають, але не обмежуються цим, 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, утворену з лінійного або розгалуженого насиченого вуглеводневого ланцюга, яка містить від 1 до 10 атомів вуглецю, наприклад, від 1 до 4 атомів вуглецю. Термін " $\text{C}_x\text{-C}_y$ алкілен" означає двовалентну групу, утворену з лінійного або розгалуженого насиченого вуглеводневого ланцюга, що містить атоми вуглецю в кількості від x до y . Наприклад, " $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкілен" означає лінійний або розгалужений насичений вуглеводневий ланцюг, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю. Репрезентативні приклади алкілену включають, але не обмежуються цим, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ і $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

Термін "алкініл", який використовується в даній заявці, означає лінійну або розгалужену вуглеводневу групу, яка містить від 2 до 10 атомів вуглецю й містить щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Термін " $\text{C}_x\text{-C}_y$ алкініл" означає лінійну або розгалужену вуглеводневу групу, яка містить атоми вуглецю в кількості від x до y . Наприклад, " $\text{C}_3\text{-C}_6$ алкініл" означає лінійну або розгалужену вуглеводневу групу, яка містить від 3 до 6 атомів вуглецю й містить щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Репрезентативні приклади алкінілу включають, але не обмежуються цим, ацетиленіл, 1-пропініл, 2-пропініл, 3-бутиніл, 2-пентиніл і 1-бутиніл.

Термін "алкінілен", який використовується в даній заявці, означає двовалентний радикал, утворений з лінійної або розгалуженої вуглеводневої групи, яка містить від 2 до 10 атомів вуглецю й містить щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок.

Термін "арил", який використовується в даній заявці, означає феніл.

Термін "циклічна група", який використовується в даній заявці, означає бензол, феніл, фенілен, циклоалкан, циклоалкіл, циклоалкілен, циклоалкен, циклоалкеніл, циклоалкенілен, циклоалкін, циклоалкініл, циклоалкінілен, гетероарен, гетероарил, гетероциклоалкан, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкен, гетероциклоалкеніл і спіроалкіл.

Термін "циклоалкілен" або циклоалкіл" або "циклоалкан", який використовується в даній заявці, означає моноциклічну або зв'язану місточковим зв'язком вуглеводневу кільцеву систему. Моноциклічний циклоалкіл являє собою карбоциклічну кільцеву систему, що містить від трьох до десяти атомів вуглецю, нуль гетероатомів і нуль подвійних зв'язків. Приклади моноциклічних кільцевих систем включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил. Моноциклічне кільце може містити один або два алкіленових містка, кожний з яких складається з одного, двох або трьох атомів вуглецю, кожний зв'язує два несуміжні атоми вуглецю кільцевої системи. Репрезентативні приклади таких зв'язаних місточковим зв'язком циклоалкільних кільцевих систем включають, але не обмежуються цим, біцикло[3.1.1]гептан, біцикло[2.2.1]гептан, біцикло[2.2.2]октан, біцикло[3.2.2]нонан, біцикло[3.3.1]нонан, біцикло[4.2.1]нонан, трицикло[3.3.1.0^{3,7}]нонан (октагідро-2, 5-метанопентален або норадамантан) і трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан (адамантан). Моноциклічний і зв'язаний місточковим зв'язком циклоалкіл може бути приєднаний до вихідної молекулярної групи через будь-який прийнятний для заміщення атом, який міститься в кільцевій системі.

Термін "циклоалкенілен" або "циклоалкеніл" або "циклоалкен", який використовується в даній заявці, означає моноциклічну або зв'язану місточковим зв'язком вуглеводневу кільцеву систему. Моноциклічний циклоалкеніл містить від чотирьох до десяти атомів вуглецю й нуль гетероатомів. Чотири-членні кільцеві системи містять один подвійний зв'язок, п'яти- або шестичленні кільцеві системи містять один або два подвійні зв'язки, семи- або восьмичленні кільцеві системи містять один, два або три подвійні зв'язки, і дев'яти- або десятичленні кільця містять один, два, три або чотири подвійні зв'язки. Репрезентативні приклади моноциклічних циклоалкенільних груп включають, але не обмежуються цим, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл і циклооктеніл. Моноциклічне циклоалкенільне кільце може містити один або два алкіленових містка, кожний з яких складається з одного, двох або трьох атомів вуглецю, кожний зв'язує два несуміжні атоми вуглецю кільцевої системи. Репрезентативні приклади зв'язаних місточковим зв'язком циклоалкенільних груп включають, але не обмежуються цим, 4,5,6,7-тетрагідро-3аН-інден, октагідронафталеніл і 1,6-дигідропентален. Моноциклічний і зв'язаний місточковим зв'язком циклоалкеніл може бути приєднаний

до вихідної молекулярної групи через будь-який прийнятний для заміщення атом, який міститься в кільцевих системах.

Термін "циклоалкін" або "циклоалкініл" або "циклоалкінілен", який використовується в даній заявці, означає моноциклічну або зв'язану місточковим зв'язком вуглеводневу кільцеву систему. Моноциклічний циклоалкініл містить вісім або більше атомів вуглецю, нуль гетероатомів і один або декілька потрійних зв'язків. Моноциклічне циклоалкінільне кільце може містити один або два алкіленових містка, кожний з яких складається з одного, двох або трьох атомів вуглецю, кожний зв'язує два несуміжні атоми вуглецю кільцевої системи. Моноциклічний і зв'язаний місточковим зв'язком циклоалкініл може бути приєднаний до вихідної молекулярної групи через будь-який прийнятний для заміщення атом, який міститься в кільцевих системах.

Термін "гетероарен" або "гетероарил" або "гетероарилен", який використовується в даній заявці, означає п'ятичленне або шестичленне ароматичне кільце, що містить щонайменше один атом вуглецю й один або декілька незалежно вибраних атомів азоту, кисню або сірки. Гетероарени за даним винаходом зв'язані через будь-які суміжні атоми в кільці, за умови, що зберігаються відповідні валентності. Репрезентативні приклади гетероарилу включають, але не обмежуються цим, фураніл (включаючи, але не обмежуючись цим, фуран-2-іл), імідазоліл (включаючи, але не обмежуючись цим, 1Н-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 не обмежуючись цим, тієн-2-іл, тієн-3-іл), триазоліл і триазиніл.

Термін "гетероциклоалкан" або "гетероциклоалкіл" або "гетероциклоалкілен", який використовується в даній заявці, означає моноциклічне або зв'язане місточковим зв'язком три-, чотири-, п'яти-, шести-, семи- або восьмичленне кільце, що містить щонайменше один гетероатом, незалежно вибраний з групи, яка включає О, N і S, і нуль подвійних зв'язків. Моноциклічний і зв'язаний місточковим зв'язком гетероциклоалкан зв'язаний з вихідною молекулярною групою через будь-який прийнятний для заміщення атом вуглецю або будь-який прийнятний для заміщення атом азоту, який міститься в кільці. Гетероатоми азоту й сірки в гетероциклічних кільцях необов'язково можуть бути окиснені, і атоми азоту необов'язково можуть бути квартенізовані. Репрезентативні приклади гетероциклоалканових груп включають, але не обмежуються цим, морфолініл, тетрагідропіраніл, піролідініл, 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.

Термін "гетероциклоалкен" або "гетероциклоалкеніл," або "гетероциклоалкенілен", який використовується в даній заявці, означає моноциклічне або зв'язане місточковим зв'язком три-, чотири-, п'яти-, шести-, семи- або восьмичленне кільце, що містить щонайменше один гетероатом, незалежно вибраний із групи, що включає О, N і S, і один або декілька подвійних зв'язків. Моноциклічний і зв'язаний місточковим зв'язком гетероциклоалкен зв'язаний з вихідною молекулярною групою через будь-який прийнятний для заміщення атом вуглецю або будь-який прийнятний для заміщення атом азоту, який міститься в кільцях. Гетероатоми азоту й сірки в гетероциклічних кільцях необов'язково можуть бути окиснені, і атоми азоту необов'язково можуть бути квартенізовані. Репрезентативні приклади гетероциклоалкенових груп включають, але не обмежуються цим, 1,4,5,6-тетрагідропіридазиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, дигідропіраніл, імідазолініл, ізотіазолініл, оксадіазолініл, ізоксазолініл, оксазолініл, піраніл, піразолініл, піролініл, тіадіазолініл, тіазолініл і тіопіраніл.

Термін "феніл", який використовується в даній заявці, означає одновалентний радикал, утворений шляхом видалення атома водню з бензолу.

Термін "фенілен", який використовується в даній заявці, означає двовалентний радикал, утворений шляхом видалення атома водню з фенілу.

Термін "спіроалкіл", який використовується в даній заявці, означає алкілен, обидва кінці якого приєднані до того самого атому вуглецю, і приклади включають C₂-спіроалкіл, C₃-спіроалкіл, C₄-спіроалкіл, C₅-спіроалкіл, C₆-спіроалкіл, C₇-спіроалкіл, C₈-спіроалкіл, C₉-спіроалкіл і подібні.

Термін "спірогетероалкіл", який використовується в даній заявці, означає спіроалкіл, що містить одну або дві CH₂ групи, заміщені незалежно вибраним О, С(О), CNOH, CNOCH₃, S, S(О), SO₂ або NH, і одну або дві СН групи, які є незаміщеними або заміщені N.

Термін "спірогетероалкеніл", який використовується в даній заявці, означає спіроалкеніл, що містить одну або дві CH₂ групи, заміщені незалежно вибраним О, С(О), CNOH, CNOCH₃, S, S(О), SO₂ або NH, і одну або дві СН групи, які є незаміщеними або заміщені N, і також означає спіроалкеніл, що містить одну або дві CH₂ групи, які є незаміщеними або заміщені незалежно вибраним О, С(О), CNOH, CNOCH₃, S, S(О), SO₂ або NH, і одну або дві СН групи, які заміщені N.

Термін "C₂-C₅-спіроалкіл", який використовується в даній заявці, означає C₂-спіроалкіл, C₃-спіроалкіл, C₄-спіроалкіл і C₅-спіроалкіл.

Термін "C₂-спіроалкіл", який використовується в даній заявці, означає ет-1,2-илен, обидва кінці якого заміщують атоми водню однієї й тієї ж CH₂ групи.

5 Термін "C₃-спіроалкіл", який використовується в даній заявці, означає проп-1,3-илен, обидва кінці якого заміщують атоми водню однієї й тієї ж CH₂ групи.

Термін "C₄-спіроалкіл", який використовується в даній заявці, означає бут-1,4-илен, обидва кінці якого заміщують атоми водню однієї й тієї ж CH₂ групи.

10 Термін "C₅-спіроалкіл", який використовується в даній заявці, означає пент-1,5-илен, обидва кінці якого заміщують атоми водню однієї й тієї ж CH₂ групи.

Термін "C₆-спіроалкіл", який використовується в даній заявці, означає гекс-1,6-илен, обидва кінці якого заміщують атоми водню однієї й тієї ж CH₂ групи.

Термін "NH захисна група", який використовується в даній заявці, означає трихлоретоксикарбоніл, триброметоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, пара-нітробензилкарбоніл, орто-бромбензилоксикарбоніл, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, фенолацетил, форміл, ацетил, бензоїл, трет-амілоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, пара-метоксибензилоксикарбоніл, 3,4-диметоксибензил-оксикарбоніл, 4-(фенілазо)бензилоксикарбоніл, 2-фурфурил-оксикарбоніл, дифенілметоксикарбоніл, 1,1-диметилпропокси-карбоніл, 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-нафтил-метилен, 3-гідрокси-4-піридилметилен, циклогексиліден, 2-етоксикарбонілциклогексиліден, 2-етоксикарбонілциклопентиліден, 2-ацетилциклогексиліден, 3,3-диметил-5-оксицикло-гексиліден, 25 дифенілфосфорил, дибензилфосфорил, 5-метил-2-оксо-2H-1,3-діоксол-4-іл-метил, триметилсиліл, триетилсиліл і трифенілсиліл.

Термін "C(O)OH захисна група", який використовується в даній заявці, означає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, 1,1-диметилпропіл, н-бутил, трет-бутил, феніл, нафтил, бензил, дифенілметил, трифенілметил, пара-нітробензил, пара-метоксибензил, біс(пара-метоксифеніл)метил, ацетилметил, бензоїлметил, пара-нітробензоїлметил, пара-бромбензоїлметил, пара-метансульфонілбензоїлметил, 2-тетрагідропіраніл, 2-тетрагідрофураніл, 2,2,2-трихлор-етил, 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.

Термін "OH або SH захисна група", який використовується в даній заявці, 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, 45 2-(трифенілфосфоніо)етоксикарбоніл, 2-фурфурилоксикарбоніл, 1-адамантилоксикарбоніл, вінілоксикарбоніл, алілоксикарбоніл, S-бензилтіокарбоніл, 4-етокси-1-нафтилоксикарбоніл, 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, 50 тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, метоксиметил, метилтіометил, бензилоксиметил, 2-метоксіетоксиметил, 2,2,2-трихлор-етоксиметил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, 1-етоксіетил, метансульфоніл, пара-толуолсульфоніл, триметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл, діетилізопропілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл, дифенілметилсиліл і трет-бутилметоксифенілсиліл.

Сполуки

Геометричні ізомери можуть існувати в сполуках за даним винаходом. Сполуки за даним винаходом можуть містити вуглець-вуглецеві подвійні зв'язки або вуглець-азотні подвійні зв'язки в E або Z конфігурації, де термін "E" означає замісники вищого порядку на протилежних 60 сторонах вуглець-вуглецевого або вуглець-азотного подвійного зв'язку, а термін "Z" означає замісники вищого порядку на одній і тій же стороні вуглець-вуглецевого або вуглець-азотного подвійного зв'язку, як визначено відповідно до правил призначення пріоритету Cahn-Ingold-

Prelog. Сполуки за даним винаходом також можуть існувати у вигляді суміші "E" і "Z" ізомерів. Замісники навколо циклоалкілу або гетероциклоалкілу вказані як такі, що знаходяться у цис- або транс-конфігурації. Крім того, винахід передбачає різні ізомери і їх суміші, утворені як результат розташування замісників навколо адамантанової кільцевої системи. Два замісники навколо одного кільця в адамантановій кільцевій системі позначені як такі, що знаходяться в Z або E відносній конфігурації. Приклади див. в C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble J. Org. Chem. 1998, 63, 2758-2760.

Сполуки за даним винаходом можуть містити асиметрично заміщені атоми вуглецю в R або S конфігурації, де терміни "R" і "S" мають значення, визначені в IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Сполуки, що містять асиметрично заміщені атоми вуглецю з однаковими кількостями R і S конфігурацій, є рацемічними по цих атомах вуглецю. Атомам з надлишком однієї конфігурації відносно іншої, приписується конфігурація, яка присутня в більшій кількості, переважно в надлишку близько 85 %-90 %, більш переважно надлишок близько 95 %-99 % і ще більш переважно надлишок більшій ніж близько 99 %. Відповідно, даний винахід включає рацемічні суміші, відносні й абсолютні стереоізомери й суміші відносних і абсолютних стереоізомерів.

Ізотопно збагачені або мічені сполуки

Сполуки за даним винаходом можуть існувати в ізотопно-міченій або -збагаченій формі, яка містить один або декілька атомів, що мають атомну масу або масове число, відмінні від атомної маси або масового числа, які найчастіше зустрічаються в природі. Ізотопи можуть бути радіоактивними або нерadioактивними. Ізотопи атомів, таких як водень, вуглець, фосфор, сірка, фтор, хлор і йод, включають, але не обмежуються цим, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl і ^{125}I . Сполуки, які містять інші ізотопи цих і/або інших атомів, охоплюються об'ємом даного винаходу.

В іншому варіанті здійснення ізотопно-мічені сполуки містять ізотопи дейтерію (^2H), тритію (^3H) або ^{14}C . Ізотопно-мічені сполуки за даним винаходом можна одержати загальними способами, добре відомими звичайним кваліфікованим фахівцям у даній галузі. Такі ізотопно-мічені сполуки зручним чином можуть бути отримані шляхом здійснення процедур, розкритих у Прикладах, описаних в даній заявці, і Схемах, шляхом заміщення неміченого реагенту легко доступним ізотопно-міченим реагентом. У деяких випадках, сполуки можна обробити ізотопно-міченими реагентами для заміни нормального атома його ізотопом, наприклад, водень може бути замінений дейтерієм шляхом впливу дейтерієвої кислоти, такої як $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$. На додаток до вказаного вище, відповідні процедури й проміжні сполуки розкриті, наприклад, в Lizondo, J et al., Drugs Fut, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., J Med Chem, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al., Org Lett, 5(7), 963 (2003); Публікаціях PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; Патентах США №№ 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; і Патентних заявках США №№ 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; і 20090082471, і такі способи включені в дану заявку за допомогою посилання.

Ізотопно-мічені сполуки за даним винаходом можна використовувати як стандарти для визначення ефективності інгібіторів Bcl-2 в аналізі зв'язування. Сполуки, які містять ізотоп, використовують у фармацевтичних дослідженнях для визначення *in vivo* метаболічного шляху сполук шляхом дослідження механізму дії і метаболічного шляху неміченої ізотопом вихідної сполуки (Blake et al. J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391 (1975)). Такі метаболічні дослідження є важливими в розробці безпечних ефективних терапевтичних засобів, тому що або *in vivo* активна сполука, що вводиться пацієнту, або метаболіти, утворені 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)).

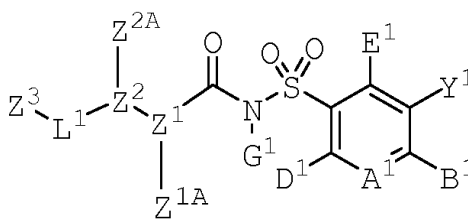
Крім того, лікарські засоби, які містять нерadioактивний ізотоп, такі як дейтеровані лікарські засоби, які називають "важкими лікарськими засобами", можна використовувати для лікування захворювань і станів, пов'язаних з Bcl-2 активністю. Кількість ізотопу, яка присутня в сполуці, вища кількості, яка звичайно присутня в природі, називають збагачення. Приклади кількості збагачення включають від близько 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 моль %. Заміщення аж до близько 15 % нормального атома важким ізотопом здійснювали й підтримували протягом періоду часу від декількох днів до декількох тижнів у свавців, включаючи гризунів і собак, з мінімальними спостережуваними побічними ефектами (Czajka D M and Finkel A J, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960 84: 770; ThomSOon J F, Ann. New York Acad. Sci 1960 84: 736; Czajka D M et al., Am. J. Physiol. 1961 201: 357). Було виявлено, що різке заміщення дейтерієм аж до 15 %-23 % у рідинах людини не викликає токсичності (Blagojevic N et al. "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)).

Мічення лікарського засобу стабільним ізотопом може змінити його фізико-хімічні властивості, такі як рКа і ліпідну розчинність. Ці ефекти й зміни можуть впливати на фармакодинамічну відповідь молекули лікарського засобу, якщо ізотопне заміщення впливає на область, залучену у взаємодію ліганд-рецептор. Хоча деякі з фізичних властивостей міченої стабільним ізотопом молекули відрізняються від властивостей неміченої молекули, хімічні й біологічні властивості залишаються такими ж, з одним важливим винятком: через більш високу масу важкого ізотопу будь-який зв'язок із залученням важкого ізотопу й іншого атома буде сильнішим, ніж цей же зв'язок між легким ізотопом і цим атомом. Відповідно, включення ізотопу на ділянці метаболізму або ферментативного перетворення буде сповільнювати вказані реакції, потенційно змінюючи фармакокінетичний профіль або ефективність у порівнянні зі сполукою, яка не містить ізотоп.

Прийнятні групи для A^1 , B^1 , D^1 , E^1 , G^1 , Y^1 , L^1 , Z^{1A} , Z^{2A} , Z^1 , Z^2 і Z^3 у сполуках формули (I) є незалежно вибраними. Описані варіанти здійснення даного винаходу можна комбінувати. Така комбінація передбачається й охоплюється об'ємом даного винаходу. Наприклад, передбачається, що варіанти здійснення для кожного з A^1 , B^1 , D^1 , E^1 , G^1 , Y^1 , L^1 , Z^{1A} , Z^{2A} , Z^1 , Z^2 і Z^3 можна комбінувати з варіантами здійснення, визначеними для будь-якого іншого з A^1 , B^1 , D^1 , E^1 , G^1 , Y^1 , L^1 , Z^{1A} , Z^{2A} , Z^1 , Z^2 і Z^3 .

Один варіант здійснення даного винаходу тому стосується сполук або терапевтично прийнятних солей, які є корисними як інгібітори анти-апоптичних Bcl-2 білків, де сполуки мають формулу (I)



(I),

де

A^1 являє собою N або $C(A^2)$;

A^2 являє собою H, 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 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNH_2$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ або $C(O)OR^{1A}$.

B^1 являє собою H, 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 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNH_2$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ або $C(O)OR^{1A}$.

D^1 являє собою H, 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 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNH_2$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ або $C(O)OR^{1A}$.

E^1 являє собою H, 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 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNH_2$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ або $C(O)OR^{1A}$.

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

5 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} , SO_2R^{17} , NH_2 , NHR^{17} , $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ або $NHSO_2R^{17}$; або

E^1 і Y^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, нафтилен, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; і

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

15 Y^1 і B^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, нафтилен, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; і

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

25 A^2 і B^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, нафтилен, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; і

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

35 A^2 і D^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, нафталін, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; і

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

G^1 являє собою H або $C(O)OR$;

R являє собою алкіл;

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

R^{1A} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл або циклоалкініл;

R^2 являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{2A} ; R^{2A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

50 R^3 являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{3A} ; R^{3A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^4 являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{4A} ; R^{4A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

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

60 R^6 являє собою C_2 - C_5 -спіроалкіл, кожний з яких є незаміщеним 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 атомом N, з яким вони зв'язані, являють собою R^{6C} ;

R^{6C} являє собою азиридин-1-іл, азетидин-1-іл, піролідин-1-іл або піперидин-1-іл, кожний з яких містить одну CH_2 групу, яка є незаміщеною або заміщена O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ або NH;

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

R^8 являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{8A} ; R^{8A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^9 являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{9A} ; R^{9A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{10} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{10A} ; R^{10A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{11} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{12} , OR^{12} , SR^{12} , $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12} , $C(O)R^{12}$, $CO(O)R^{12}$, $^{\circ}C(O)R^{12}$, $^{\circ}C(O)OR^{12}$, NH_2 , NHR^{12} , $N(R^{12})_2$, $NHC(O)R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NHS(O)_2R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NHC(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{12}$, $NHC(O)N(R^{12})_2$, $NR^{12}C(O)NHR^{12}$, $NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{12}$, $C(O)NHSO_2R^{12}$, $C(O)NR^{12}SO_2R^{12}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{12} , $SO_2N(R^{12})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{12}$, $C(N)N(R^{12})_2$, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br або I;

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

R^{13} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{13A} ; R^{13A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{14} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{14A} ; R^{14A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{15} являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{15A} ; R^{15A} являє собою бензол, гетероарен, 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} ;

R^{18} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{18A} ; R^{18A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{19} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{19A} ; R^{19A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{20} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{20A} ; R^{20A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{21} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{22} , OR^{22} , SR^{22} , $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $C(O)R^{22}$, $CO(O)R^{22}$, $^{\circ}C(O)R^{22}$, $^{\circ}C(O)OR^{22}$, NH_2 , NHR^{22} , $N(R^{22})_2$, $NHC(O)R^{22}$, $NR^{22}C(O)R^{22}$, $NHS(O)_2R^{22}$, $NR^{22}S(O)_2R^{22}$, $NHC(O)OR^{22}$, $NR^{22}C(O)OR^{22}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{22}$, $NHC(O)N(R^{22})_2$, $NR^{22}C(O)NHR^{22}$, $NR^{22}C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{22}$, $C(O)NHSO_2R^{22}$, $C(O)NR^{22}SO_2R^{22}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{22} , $SO_2N(R^{22})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{22}$, $C(N)N(R^{22})_2$, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br або I;

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

R^{23} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{23A} ; R^{23A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{24} являє собою гетероарен, який є неконденсованим або конденсований з R^{24A} ; R^{24A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{25} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{25A} ; R^{25A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

Z^1 являє собою R^{26} або R^{27} ;

Z^2 являє собою R^{28} , R^{29} або R^{30} ;

Z^{1A} і Z^{2A} обидва відсутні або взяті разом з утворенням CH_2 , CH_2CH_2 або Z^{12A} ;

Z^{12A} являє собою C₂-C₆-алкілен, що містить одну або дві CH_2 групи, які заміщені NH, N(CH₃), S, S(O) або SO₂;

L^1 являє собою R^{37} , OR^{37} , SR^{37} , $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37} , $C(O)R^{37}$, $CO(O)R^{37}$, $^{\circ}C(O)R^{37}$, $^{\circ}C(O)OR^{37}$, NHR^{37} , $C(O)NH$, $C(O)NR^{37}$, $C(O)NHOR^{37}$, $C(O)NHSO_2R^{37}$, SO_2NH , SO_2NHR^{37} , $C(N)NH$ або $C(N)NHR^{37}$;

R^{26} являє собою фенілен, який є неконденсованим або конденсований з R^{26A} ; R^{26A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{27} являє собою гетероарилен, який є неконденсованим або конденсований з R^{27A} ; R^{27A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{28} являє собою фенілен, який є неконденсованим або конденсований з R^{28A} ; R^{28A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{29} являє собою гетероарилен, який є неконденсованим або конденсований з R^{29A} ; R^{29A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{30} являє собою циклоалкілен, циклоалкенілен, гетероциклоалкілен або гетероциклоалкенілен, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{30A} ; R^{30A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{37} являє собою зв'язок або R^{37A} ;

R^{37A} являє собою алкілен, алкенілен або алкінілен, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними R^{37B} , OR^{37B} , SR^{37B} , $S(O)R^{37B}$, SO_2R^{37B} , $C(O)R^{37B}$, $CO(O)R^{37B}$, $^{\circ}C(O)R^{37B}$, $^{\circ}C(O)OR^{37B}$, NH_2 , NHR^{37B} , $N(R^{37B})_2$, $NHC(O)R^{37B}$, $NR^{37B}C(O)R^{37B}$, $NHS(O)_2R^{37B}$, $NR^{37B}S(O)_2R^{37B}$, $NHC(O)OR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)OR^{37B}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{37B}$, $NHC(O)N(R^{37B})_2$, $NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{37B}$, $C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{37B}$, $C(O)NHSO_2R^{37B}$, $C(O)NR^{37B}SO_2R^{37B}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{37B} , $SO_2N(R^{37B})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{37B}$, $C(N)N(R^{37B})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br і I замісниками;

R^{37B} являє собою алкіл, алкеніл, алкініл або R^{37C} ;

R^{37C} являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл;

Z^3 являє собою R^{38} , R^{39} або R^{40} ;

R^{38} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{38A} ; R^{38A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{39} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{39A} ; R^{39A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{40} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{40A} ; R^{40A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

де групи, представлені як R^{26} і R^{27} , є заміщеними (тобто, якщо Z^{1A} і Z^{2A} відсутні) або додатково заміщеними (тобто, якщо Z^{1A} і Z^{2A} присутні) замісниками R^{41} , OR^{41} , SR^{41} , $S(O)R^{41}$, SO_2R^{41} , $C(O)R^{41}$, $CO(O)R^{41}$, $^{\circ}C(O)R^{41}$, $^{\circ}C(O)OR^{41}$, NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)R^{41}$, $NR^{41}C(O)R^{41}$, $NHS(O)_2R^{41}$, $NR^{41}S(O)_2R^{41}$, $NHC(O)OR^{41}$, $NR^{41}C(O)OR^{41}$, $NHC(O)NHR^{41}$, $NHC(O)N(R^{41})_2$, $NR^{41}C(O)NHR^{41}$, $NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{41}$, $C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHOR^{41}$, $C(O)NHSO_2R^{41}$, $C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{41} , $SO_2N(R^{41})_2$, $C(N)NHR^{41}$ або $C(N)N(R^{41})_2$;

R^{41} являє собою гетероарил, який конденсований з R^{43A} ; R^{43A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; який є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном або R^{43B} ; R^{43B} являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

де циклічні групи, представлені як E^1 і Y^1 разом, Y^1 і B^1 разом, A^2 і B^1 разом, A^2 і D^1 разом, R^{1A} , R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , R^4 , R^{4A} , R^6 , R^{6C} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{9A} , R^{10} , R^{10A} , R^{13} , R^{13A} , R^{14} , R^{14A} , R^{15} , R^{15A} , R^{18} , R^{18A} , R^{19} , R^{19A} , R^{20} , R^{20A} , R^{23} , R^{23A} , R^{24} , R^{24A} , R^{25} , R^{25A} , R^{26} , R^{26A} , R^{27} , R^{27A} , R^{28} , R^{28A} , R^{29} , R^{29A} , R^{30} , R^{30A} , R^{37B} , R^{38} , R^{38A} , R^{39} , R^{39A} , R^{40} і R^{40A} , незалежно є незаміщеними, що не мають додаткового заміщення, заміщеними або додатково заміщеними одним або двома або трьома або чотирма або п'ятьма незалежно вибраними замісниками R^{57A} , R^{57} , OR^{57} , SR^{57} , $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $^{\circ}C(O)R^{57}$, $^{\circ}C(O)OR^{57}$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{57}$, $C(O)NHSO_2R^{57}$, $C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{57} , $SO_2N(R^{57})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{57}$, $C(N)N(R^{57})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;

R^{57A} являє собою спіроалкіл або спірогетероалкіл;

R^{57} являє собою R^{58} , R^{59} , R^{60} або R^{61} ;

R^{58} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{58A} ; R^{58A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{59} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{59A} ; R^{59A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{60} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{60A} ; R^{60A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

5 R^{61} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{62} , OR^{62} , SR^{62} , $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62} , $C(O)R^{62}$, $CO(O)R^{62}$, $^{\circ}C(O)R^{62}$, $^{\circ}C(O)OR^{62}$, NH_2 , NHR^{62} , $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHOSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{62} , $SO_2N(R^{62})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;

R^{62} являє собою R^{63} , R^{64} , R^{65} або R^{66} ;

R^{63} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{63A} ; R^{63A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

15 R^{64} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{64A} ; R^{64A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{65} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{65A} ; R^{65A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

20 R^{66} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{67} , OR^{67} , SR^{67} , $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67} , $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $^{\circ}C(O)R^{67}$, $^{\circ}C(O)OR^{67}$, NH_2 , NHR^{67} , $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHOSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{67} , $SO_2N(R^{67})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;

R^{67} являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл;

30 де циклічні групи, представлені як R^{57A} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{63} , R^{64} , R^{65} і R^{67} , є незаміщеними або заміщено одним або двома або трьома або чотирма незалежно вибраними замісниками R^{68} , OR^{68} , SR^{68} , $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68} , $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $^{\circ}C(O)R^{68}$, $^{\circ}C(O)OR^{68}$, NH_2 , NHR^{68} , $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHOSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{68} , $SO_2N(R^{68})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;

R^{68} являє собою R^{69} , R^{70} , R^{71} або R^{72} ;

R^{69} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{69A} ; R^{69A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

40 R^{70} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{70A} ; R^{70A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{71} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{71A} ; R^{71A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

45 R^{72} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{73} , OR^{73} , SR^{73} , $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73} , $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $^{\circ}C(O)R^{73}$, $^{\circ}C(O)OR^{73}$, NH_2 , NHR^{73} , $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHOSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{73} , $SO_2N(R^{73})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;

R^{73} являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл; і

де групи, представлені як R^{69} , R^{70} і R^{71} , є незаміщеними або заміщено одним або двома або трьома або чотирма незалежно вибраними замісниками NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, SO_2NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I .

60 Інший варіант здійснення даного винаходу стосується сполук формули (I), де A^1 являє собою N або $C(A^2)$;

5 A^2 являє собою $H, R^1, OR^1, SR^1, S(O)R^1, SO_2R^1, C(O)R^1, C(O)OR^1, ^\circ C(O)R^1, NHR^1, N(R^1)_2, C(O)NHR^1, C(O)N(R^1)_2, NHC(O)R^1, NR^1C(O)R^1, NHC(O)OR^1, NR^1C(O)OR^1, NHC(O)NH_2, NHC(O)NHR^1, NHC(O)N(R^1)_2, NR^1C(O)NHR^1, NR^1C(O)N(R^1)_2, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, SO_2N(R^1)_2, NHSO_2R^1, NR^1SO_2R^1, NHSO_2NHR^1, NHSO_2N(R^1)_2, NR^1SO_2NHR^1, NR^1SO_2N(R^1)_2, C(O)NHNH_2, C(O)NHNOR^1, C(O)NHSO_2R^1, C(NH)NH_2, C(NH)NHR^1, C(NH)N(R^1)_2, NHSO_2NHR^1, NHSO_2N(CH_3)R^1, N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH_3), CF_3, C(O)OH, C(O)NH_2$ або $C(O)OR^{1A}$;

10 B¹ являє собою H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, °C(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNH₂, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ або C(O)OR^{1A};

15 D¹ являє собою H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, °C(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOR¹, C(O)NHNSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ або C(O)OR^{1A};

25 E^1 являє собою H , 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 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNH_2$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F , Cl , Br , I , CN , NO_2 , N_3 , OH , $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ або $C(O)OR^{1A}$; i

30 Y^1 являє собою H, CN, NO₂, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, R¹⁷, OR¹⁷, C(O)R¹⁷, C(O)OR¹⁷, SR¹⁷, SO₂R¹⁷, NH₂, NHR¹⁷, N(R¹⁷)₂, NHC(O)R¹⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁷, C(O)N(R¹⁷)₂, NHS(O)R¹⁷ або NHSO₂R¹⁷; або

E¹ і Y¹, разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, нафтилен, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; і

35 A^2 , B^1 і D^1 мають незалежно вибрані значення H , R^1 , OR^1 , SR^1 , SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $^{\circ}C(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNH_2$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F , Cl , Br , I , CN , NO_2 , N_3 , OH , $C(O)H$, $CHNOH$,
40 $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ або $C(O)OR^{1A}$; або

Y¹ і V¹, разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, нафтилен, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; і

45 A^2 , D^1 і E^1 мають незалежно вибрані значення H , R^1 , OR^1 , SR^1 , SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $^{\circ}C(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNH_2$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F , Cl , Br , I , CN , NO_2 , N_3 , OH , $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ або $C(O)OR^{1A}$; або

50 A^2 і B^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, нафтилен, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; і

55 D¹, E¹ і Y¹ мають незалежно вибрані значення H, R¹, OR¹, SR¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, °C(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ або C(O)OR^{1A}; або

60 A² і D¹, разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, нафталін, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; і

$$B^1, E^1 \text{ і } Y^1 \text{ мають незалежно вибрані значення } H, R^1, OR, SR^1, S(O)R^1, SO_2R^1, C(O)R^1, C(O)OR^1, {}^\circ C(O)R^1, NHR^1, N(R^1)_2, C(O)NHR^1, C(O)N(R^1)_2, NHC(O)R^1, NR^1C(O)R^1, NHC(O)OR^1,$$

- $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^1$, $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NHR}^1$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$, NHSO_2R^1 , $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^1$, $\text{NHSO}_2\text{NHR}^1$, $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{NHR}^1$, $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHNOR}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^1$, $\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^1$, $\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NHSO}_2\text{NHR}^1$, $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^1$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $\text{C}(\text{O})\text{H}$, CHNOH , $\text{CH}(\text{NOCH}_3)$, CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ або $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1A}$;
- 5 G^1 являє собою H або $\text{C}(\text{O})\text{OR}$;
 R являє собою алкіл;
 R^1 являє собою R^2 , R^3 , R^4 або R^5 ;
 R^{1A} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл або циклоалкініл;
- 10 R^2 являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{2A} ; R^{2A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
 R^3 являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{3A} ; R^{3A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
 R^4 являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{4A} ; R^{4A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- 15 R^5 являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^6 , $\text{NC}(\text{R}^{6A})(\text{R}^{6B})$, R^7 , OR^7 , SR^7 , $\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $\text{N}(\text{R}^7)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, NHSO_2R^7 , $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^7$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^7 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^7$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}^7$, OH, (O), $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, 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 є незаміщеним або заміщений OH, (O), N_3 , CN, CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br, I, NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_3)$ або $\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
- 20 R^{6A} і R^{6B} являють собою незалежно вибраний алкіл, або разом з атомом N, з яким вони зв'язані, являють собою R^{6C} ;
 R^{6C} являє собою азиридин-1-іл, азетидин-1-іл, піролідін-1-іл або піперидин-1-іл, кожний з яких містить одну CH_2 групу, яка є незаміщеною або заміщена O, $\text{C}(\text{O})$, CNOH , CNOCH_3 , S, $\text{S}(\text{O})$, SO_2 або NH;
- 30 R^7 являє собою R^8 , R^9 , R^{10} або R^{11} ;
 R^8 являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{8A} ; R^{8A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
 R^9 являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{9A} ; R^{9A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- 35 R^{10} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{10A} ; R^{10A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
 R^{11} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{12} , OR^{12} , SR^{12} , $\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, SO_2R^{12} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{CO}(\text{O})\text{R}^{12}$, $^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, NH_2 , NHR^{12} , $\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{12}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{12}$, $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{12}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHNOR}^{12}$, $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{12}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{12}$, SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{NHR}^{12}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{H}$, $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{N})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{N})\text{NHR}^{12}$, $\text{C}(\text{N})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, CNOH , CNOCH_3 , OH, (O), CN, N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F, Cl, Br або I;
- 40 R^{12} являє собою R^{13} , R^{14} , R^{15} або R^{16} ;
 R^{13} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{13A} ; R^{13A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
 R^{14} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{14A} ; R^{14A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- 50 R^{15} являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{15A} ; R^{15A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- 55 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 є неконденсованим або конденсований з R^{18A} ; R^{18A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
 R^{19} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{19A} ; R^{19A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- 60 R^{20} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{20A} ; R^{20A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

- R^{21} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{22} , OR^{22} , SR^{22} , $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $C(O)R^{22}$, $CO(O)R^{22}$, $^{\circ}C(O)R^{22}$, $^{\circ}C(O)OR^{22}$, NH_2 , NHR^{22} , $N(R^{22})_2$, $NHC(O)R^{22}$, $NR^{22}C(O)R^{22}$, $NHS(O)_2R^{22}$, $NR^{22}S(O)_2R^{22}$, $NHC(O)OR^{22}$, $NR^{22}C(O)OR^{22}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{22}$, $NHC(O)N(R^{22})_2$, $NR^{22}C(O)NHR^{22}$, $NR^{22}C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{22}$, $C(O)NHSO_2R^{22}$, $C(O)NR^{22}SO_2R^{22}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{22} , $SO_2N(R^{22})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{22}$, $C(N)N(R^{22})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;
- R^{22} являє собою R^{23} , R^{24} або R^{25} ;
- R^{23} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{23A} ; R^{23A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{24} являє собою гетероарен, який є неконденсованим або конденсований з R^{24A} ; R^{24A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{25} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{25A} ; R^{25A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- Z^1 являє собою R^{26} або R^{27} ;
- Z^2 являє собою R^{28} , R^{29} або R^{30} ;
- Z^{1A} і Z^{2A} обидва відсутні або взяті разом з утворенням CH_2 , CH_2CH_2 або Z^{12A} ;
- Z^{12A} являє собою C_2-C_6 -алкілен, що містить одну або дві CH_2 групи, які заміщені NH , $N(CH_3)$, S , $S(O)$ або SO_2 замісником;
- L^1 являє собою R^{37} , OR^{37} , SR^{37} , $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37} , $C(O)R^{37}$, $CO(O)R^{37}$, $^{\circ}C(O)R^{37}$, $^{\circ}C(O)OR^{37}$, NHR^{37} , $C(O)NH$, $C(O)NR^{37}$, $C(O)NHOR^{37}$, $C(O)NHSO_2R^{37}$, SO_2NH , SO_2NHR^{37} , $C(N)NH$ або $C(N)NHR^{37}$;
- R^{26} являє собою фенілен, який є неконденсованим або конденсований з R^{26A} ; R^{26A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{27} являє собою гетероарилен, який є неконденсованим або конденсований з R^{27A} ; R^{27A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{28} являє собою фенілен, який є неконденсованим або конденсований з R^{28A} ; R^{28A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{29} являє собою гетероарилен, який є неконденсованим або конденсований з R^{29A} ; R^{29A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{30} являє собою циклоалкілен, циклоалкенілен, гетероциклоалкілен або гетероциклоалкенілен, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{30A} ; R^{30A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{37} являє собою зв'язок або R^{37A} ;
- R^{37A} являє собою алкілен, алкенілен або алкінілен, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними R^{37B} , OR^{37B} , SR^{37B} , $S(O)R^{37B}$, SO_2R^{37B} , $C(O)R^{37B}$, $CO(O)R^{37B}$, $^{\circ}C(O)R^{37B}$, $^{\circ}C(O)OR^{37B}$, NH_2 , NHR^{37B} , $N(R^{37B})_2$, $NHC(O)R^{37B}$, $NR^{37B}C(O)R^{37B}$, $NHS(O)_2R^{37B}$, $NR^{37B}S(O)_2R^{37B}$, $NHC(O)OR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)OR^{37B}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{37B}$, $NHC(O)N(R^{37B})_2$, $NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{37B}$, $C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{37B}$, $C(O)NHSO_2R^{37B}$, $C(O)NR^{37B}SO_2R^{37B}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{37B} , $SO_2N(R^{37B})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{37B}$, $C(N)N(R^{37B})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br і I замісниками;
- R^{37B} являє собою алкіл, алкеніл, алкініл або R^{37C} ;
- R^{37C} являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл;
- Z^3 являє собою R^{38} , R^{39} або R^{40} ;
- R^{38} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{38A} ; R^{38A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{39} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{39A} ; R^{39A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{40} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{40A} ; R^{40A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- де групи, представлені як R^{26} і R^{27} , є заміщеними (тобто, якщо Z^{1A} і Z^{2A} відсутні) або додатково заміщеними (тобто, якщо Z^{1A} і Z^{2A} присутні) замісниками R^{41} , OR^{41} , SR^{41} , $S(O)R^{41}$, SO_2R^{41} , $C(O)R^{41}$, $CO(O)R^{41}$, $^{\circ}C(O)R^{41}$, $^{\circ}C(O)OR^{41}$, NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)R^{41}$, $NR^{41}C(O)R^{41}$, $NHS(O)_2R^{41}$, $NR^{41}S(O)_2R^{41}$, $NHC(O)OR^{41}$, $NR^{41}C(O)OR^{41}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{41}$, $NHC(O)N(R^{41})_2$,

R^{69} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{69A} ; R^{69A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{70} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{70A} ; R^{70A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

5 R^{71} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{71A} ; R^{71A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

10 R^{72} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{73} , OR^{73} , SR^{73} , $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73} , $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $^{\circ}C(O)R^{73}$, $^{\circ}C(O)OR^{73}$, NH_2 , NHR^{73} , $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHNOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{73} , $SO_2N(R^{73})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;

R^{73} являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл; і

20 де групи, представлені як R^{69} , R^{70} і R^{71} , є незаміщеними або заміщено одним або двома або трьома або чотирма незалежно вибраними замісниками NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, SO_2NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I .

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується сполук формули (I), де

A^1 являє собою N або $C(A^2)$;

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

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

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

45 E^1 являє собою H , 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 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F , Cl , Br , I , CN , NO_2 , N_3 , OH , $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ 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} , SO_2R^{17} , NH_2 , NHR^{17} , $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ або $NHSO_2R^{17}$; або

55 E^1 і Y^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, нафтилен, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; і

60 A^2 , B^1 і D^1 мають незалежно вибрані значення H , 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 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$,

$\text{NHSO}_2\text{NHR}^1$, $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^1$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $\text{C}(\text{O})\text{H}$, CHNOH , $\text{CH}(\text{NOCH}_3)$, CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ або $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1A}$; або

Y^1 і B^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, нафтилен, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; і

5 A^2 , D^1 і E^1 мають незалежно вибрані значення H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $\text{S}(\text{O})\text{R}^1$, SO_2R^1 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $^\circ\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, NHR^1 , $\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^1$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^1$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^1$, $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NHR}^1$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$, NHSO_2R^1 , $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^1$, $\text{NHSO}_2\text{NHR}^1$, $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{NHR}^1$, $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHNOH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NHNOR}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^1$, $\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^1$, $\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NHSO}_2\text{NHR}^1$, $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^1$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $\text{C}(\text{O})\text{H}$, CHNOH , $\text{CH}(\text{NOCH}_3)$, CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ або $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1A}$; або

A^2 і B^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, нафтилен, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; і

15 D^1 , E^1 і Y^1 мають незалежно вибрані значення H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $\text{S}(\text{O})\text{R}^1$, SO_2R^1 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $^\circ\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, NHR^1 , $\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^1$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^1$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^1$, $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NHR}^1$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$, NHSO_2R^1 , $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^1$, $\text{NHSO}_2\text{NHR}^1$, $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{NHR}^1$, $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHNOH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NHNOR}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^1$, $\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^1$, $\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NHSO}_2\text{NHR}^1$, $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^1$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $\text{C}(\text{O})\text{H}$, CHNOH , $\text{CH}(\text{NOCH}_3)$, CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ або $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1A}$; або

20 A^2 і D^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, нафталін, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; і

25 B^1 , E^1 і Y^1 мають незалежно вибрані значення H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $\text{S}(\text{O})\text{R}^1$, SO_2R^1 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $^\circ\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, NHR^1 , $\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^1$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^1$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^1$, $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NHR}^1$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$, NHSO_2R^1 , $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^1$, $\text{NHSO}_2\text{NHR}^1$, $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{NHR}^1$, $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHNOH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NHNOR}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^1$, $\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^1$, $\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NHSO}_2\text{NHR}^1$, $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^1$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $\text{C}(\text{O})\text{H}$, CHNOH , $\text{CH}(\text{NOCH}_3)$, CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ або $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1A}$;

30 G^1 являє собою H або $\text{C}(\text{O})\text{OR}$;

R являє собою алкіл;

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

R^{1A} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл або циклоалкініл;

35 R^2 являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{2A} ; R^{2A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^3 являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{3A} ; R^{3A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

40 R^4 являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{4A} ; R^{4A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

45 R^5 являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^6 , $\text{NC}(\text{R}^{6A})(\text{R}^{6B})$, R^7 , OR^7 , SR^7 , $\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $\text{N}(\text{R}^7)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, NHSO_2R^7 , $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^7$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^7 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^7$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}^7$, OH, (O), $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, 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 є незаміщеним або заміщений OH, (O), N_3 , CN, CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br, I, NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_3)$ або $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ замісником;

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

R^{6C} являє собою азиридин-1-іл, азетидин-1-іл, піролідін-1-іл або піперидин-1-іл, кожний з яких містить одну CH_2 групу, яка є незаміщеною або заміщена O, $\text{C}(\text{O})$, CNOH , CNOCH_3 , S, $\text{S}(\text{O})$, SO_2 або NH;

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

55 R^8 являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{8A} ; R^{8A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^9 являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{9A} ; R^{9A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

60 R^{10} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{10A} ; R^{10A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

- R^{11} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{12} , OR^{12} , SR^{12} , $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12} , $C(O)R^{12}$, $CO(O)R^{12}$, $^{\circ}C(O)R^{12}$, $^{\circ}C(O)OR^{12}$, NH_2 , NHR^{12} , $N(R^{12})_2$, $NHC(O)R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NHS(O)_2R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NHC(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{12}$, $NHC(O)N(R^{12})_2$, $NR^{12}C(O)NHR^{12}$, $NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{12}$, $C(O)NHOSO_2R^{12}$, $C(O)NR^{12}SO_2R^{12}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{12} , $SO_2N(R^{12})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{12}$, $C(N)N(R^{12})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;
- R^{12} являє собою R^{13} , R^{14} , R^{15} або R^{16} ;
- R^{13} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{13A} ; R^{13A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{14} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{14A} ; R^{14A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{15} являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{15A} ; R^{15A} являє собою бензол, гетероарен, 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} ;
- R^{18} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{18A} ; R^{18A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{19} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{19A} ; R^{19A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{20} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{20A} ; R^{20A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{21} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{22} , OR^{22} , SR^{22} , $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $C(O)R^{22}$, $CO(O)R^{22}$, $^{\circ}C(O)R^{22}$, $^{\circ}C(O)OR^{22}$, NH_2 , NHR^{22} , $N(R^{22})_2$, $NHC(O)R^{22}$, $NR^{22}C(O)R^{22}$, $NHS(O)_2R^{22}$, $NR^{22}S(O)_2R^{22}$, $NHC(O)OR^{22}$, $NR^{22}C(O)OR^{22}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{22}$, $NHC(O)N(R^{22})_2$, $NR^{22}C(O)NHR^{22}$, $NR^{22}C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{22}$, $C(O)NHOSO_2R^{22}$, $C(O)NR^{22}SO_2R^{22}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{22} , $SO_2N(R^{22})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{22}$, $C(N)N(R^{22})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;
- R^{22} являє собою R^{23} , R^{24} або R^{25} ;
- R^{23} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{23A} ; R^{23A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{24} являє собою гетероарен, який є неконденсованим або конденсований з R^{24A} ; R^{24A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{25} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{25A} ; R^{25A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- Z^1 являє собою R^{26} або R^{27} ;
- Z^2 являє собою R^{28} , R^{29} або R^{30} ;
- Z^{1A} і Z^{2A} обидва відсутні або взяті разом з утворенням CH_2 , CH_2CH_2 або Z^{12A} ;
- Z^{12A} являє собою C_2-C_6 -алкілен, що містить одну або дві CH_2 групи, які заміщені NH , $N(CH_3)$, S , $S(O)$ або SO_2 замісником;
- L^1 являє собою R^{37} , OR^{37} , SR^{37} , $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37} , $C(O)R^{37}$, $CO(O)R^{37}$, $^{\circ}C(O)R^{37}$, $^{\circ}C(O)OR^{37}$, NHR^{37} , $C(O)NH$, $C(O)NR^{37}$, $C(O)NHOR^{37}$, $C(O)NHOSO_2R^{37}$, SO_2NH , SO_2NHR^{37} , $C(N)NH$ або $C(N)NHR^{37}$;
- R^{26} являє собою фенілен, який є неконденсованим або конденсований з R^{26A} ; R^{26A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{27} являє собою гетероарилен, який є неконденсованим або конденсований з R^{27A} ; R^{27A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{28} являє собою фенілен, який є неконденсованим або конденсований з R^{28A} ; R^{28A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{29} являє собою гетероарилен, який є неконденсованим або конденсований з R^{29A} ; R^{29A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;
- R^{30} являє собою циклоалкілен, циклоалкенілен, гетероциклоалкілен або гетероциклоалкенілен, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{30A} ; R^{30A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{37} являє собою зв'язок або R^{37A} ;

R^{37A} являє собою алкілен, алкенілен або алкінілен, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними R^{37B} , OR^{37B} , SR^{37B} , $S(O)R^{37B}$, SO_2R^{37B} , $C(O)R^{37B}$, $CO(O)R^{37B}$, $^{\circ}C(O)R^{37B}$, $^{\circ}C(O)OR^{37B}$, NH_2 , NHR^{37B} , $N(R^{37B})_2$, $NHC(O)R^{37B}$, $NR^{37B}C(O)R^{37B}$, $NHS(O)_2R^{37B}$, $NR^{37B}S(O)_2R^{37B}$, $NHC(O)OR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)OR^{37B}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{37B}$, $NHC(O)N(R^{37B})_2$, $NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{37B}$, $C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{37B}$, $C(O)NHSO_2R^{37B}$, $C(O)NR^{37B}SO_2R^{37B}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{37B} , $SO_2N(R^{37B})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{37B}$, $C(N)N(R^{37B})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br і I замісниками;

R^{37B} являє собою алкіл, алкеніл, алкініл або R^{37C} ;

R^{37C} являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл;

Z^3 являє собою R^{38} , R^{39} або R^{40} ;

R^{38} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{38A} ; R^{38A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{39} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{39A} ; R^{39A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{40} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{40A} ; R^{40A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

де групи, представлені як R^{26} і R^{27} , є заміщеними (тобто, якщо Z^{1A} і Z^{2A} відсутні) або додатково заміщеними (тобто, якщо Z^{1A} і Z^{2A} присутні) замісниками R^{41} , OR^{41} , SR^{41} , $S(O)R^{41}$, SO_2R^{41} , $C(O)R^{41}$, $CO(O)R^{41}$, $^{\circ}C(O)R^{41}$, $^{\circ}C(O)OR^{41}$, NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)R^{41}$, $NR^{41}C(O)R^{41}$, $NHS(O)_2R^{41}$, $NR^{41}S(O)_2R^{41}$, $NHC(O)OR^{41}$, $NR^{41}C(O)OR^{41}$, $NHC(O)NHR^{41}$, $NHC(O)N(R^{41})_2$, $NR^{41}C(O)NHR^{41}$, $NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHR^{41}$, $C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHOR^{41}$, $C(O)NHSO_2R^{41}$, $C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$, SO_2NHR^{41} , $SO_2N(R^{41})_2$, $C(N)NHR^{41}$ або $C(N)N(R^{41})_2$;

R^{41} являє собою гетероарил, який конденсований з R^{43A} ; R^{43A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен; який конденсований з бензолом, гетероареном або R^{43B} ; R^{43B} являє собою циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

де циклічні групи, представлені E^1 і Y^1 разом, Y^1 і B^1 разом, A^2 і B^1 разом, A^2 і D^1 разом, R^{1A} , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , R^4 , R^{4A} , R^6 , R^{6A} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{9A} , R^{10} , R^{10A} , R^{13} , R^{13A} , R^{14} , R^{14A} , R^{15} , R^{15A} , R^{18} , R^{18A} , R^{19} , R^{19A} , R^{20} , R^{20A} , R^{23} , R^{23A} , R^{24} , R^{24A} , R^{25} , R^{25A} , R^{26} , R^{26A} , R^{27} , R^{27A} , R^{28} , R^{28A} , R^{29} , R^{29A} , R^{30} , R^{30A} , R^{37B} , R^{38} , R^{38A} , R^{39} , R^{39A} , R^{40} і R^{40A} , незалежно є незаміщеними, що не мають додаткового заміщення, заміщеними або додатково заміщеними одним або двома або трьома або чотирма або п'ятьма незалежно вибраними замісниками R^{57A} , R^{57} , OR^{57} , SR^{57} , $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $^{\circ}C(O)R^{57}$, $^{\circ}C(O)OR^{57}$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{57}$, $C(O)NHSO_2R^{57}$, $C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{57} , $SO_2N(R^{57})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{57}$, $C(N)N(R^{57})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;

R^{57A} являє собою спіроалкіл або спірогетероалкіл;

R^{57} являє собою R^{58} , R^{59} , R^{60} або R^{61} ;

R^{58} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{58A} ; R^{58A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{59} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{59A} ; R^{59A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{60} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{60A} ; R^{60A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{61} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{62} , OR^{62} , SR^{62} , $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62} , $C(O)R^{62}$, $CO(O)R^{62}$, $^{\circ}C(O)R^{62}$, $^{\circ}C(O)OR^{62}$, NH_2 , NHR^{62} , $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{62} , $SO_2N(R^{62})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;

R^{62} являє собою R^{63} , R^{64} , R^{65} або R^{66} ;

R^{63} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{63A} ; R^{63A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{64} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{64A} ; R^{64A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{65} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{65A} ; R^{65A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{66} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{67} , OR^{67} , SR^{67} , $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67} , $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $^{\circ}C(O)R^{67}$, $^{\circ}C(O)OR^{67}$, NH_2 , NHR^{67} , $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHOSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{67} , $SO_2N(R^{67})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;

R^{67} являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл;

де циклічні групи, представлені як R^{57A} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{63} , R^{64} , R^{65} і R^{67} , є незаміщеними або заміщено одним або двома або трьома або чотирма незалежно вибраними замісниками R^{68} , OR^{68} , SR^{68} , $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68} , $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $^{\circ}C(O)R^{68}$, $^{\circ}C(O)OR^{68}$, NH_2 , NHR^{68} , $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHOSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{68} , $SO_2N(R^{68})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;

R^{68} являє собою R^{69} , R^{70} , R^{71} або R^{72} ;

R^{69} являє собою феніл, який є неконденсованим або конденсований з R^{69A} ; R^{69A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{70} являє собою гетероарил, який є неконденсованим або конденсований з R^{70A} ; R^{70A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{71} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{71A} ; R^{71A} являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

R^{72} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{73} , OR^{73} , SR^{73} , $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73} , $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $^{\circ}C(O)R^{73}$, $^{\circ}C(O)OR^{73}$, NH_2 , NHR^{73} , $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHOSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{73} , $SO_2N(R^{73})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I ;

R^{73} являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл; і

де групи, представлені як R^{69} , R^{70} і R^{71} , є незаміщеними або заміщено одним або двома або трьома або чотирма незалежно вибраними замісниками NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, SO_2NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br або I .

В одному варіанті здійснення формули (I), A^1 являє собою N ; і G^1 являє собою H . В іншому варіанті здійснення формули (I), A^1 являє собою $C(A^2)$; і G^1 являє собою H . В іншому варіанті здійснення формули (I), A^1 являє собою $C(A^2)$; A^2 являє собою H , F , Cl , Br або I ; і G^1 являє собою H . В іншому варіанті здійснення формули (I), A^1 являє собою $C(A^2)$; A^2 являє собою H ; і G^1 являє собою H .

В одному варіанті здійснення формули (I), B^1 являє собою R^1 , OR^1 , NHR^1 , $NHC(O)R^1$, F , Cl , Br або I . В іншому варіанті здійснення формули (I), A^1 являє собою $C(A^2)$; A^2 являє собою H ; B^1 являє собою NHR^1 ; і G^1 являє собою H . В іншому варіанті здійснення формули (I), A^1 являє собою $C(A^2)$; A^2 являє собою H ; B^1 являє собою OR^1 ; і G^1 являє собою H . В іншому варіанті здійснення формули (I), A^1 являє собою $C(A^2)$; A^2 являє собою H ; B^1 являє собою Cl ; і G^1 являє собою H . В іншому варіанті здійснення формули (I), A^1 являє собою $C(A^2)$; A^2 являє собою H ; B^1 являє собою R^1 ; і G^1 являє собою H . В іншому варіанті здійснення формули (I), A^1 являє собою N ; B^1 являє собою NHR^1 ; і G^1 являє собою H . В іншому варіанті здійснення формули (I), A^1 являє собою N ; B^1 являє собою OR^1 ; і G^1 являє собою H . В іншому варіанті здійснення формули (I), A^1 являє собою N ; B^1 являє собою Cl ; і G^1 являє собою H . В іншому варіанті здійснення формули (I), A^1 являє собою N ; B^1 являє собою R^1 ; і G^1 являє собою H .

піперизинільне кільце заміщене R^{57} замісником; R^{57} являє собою R^{61} ; R^{61} являє собою алкіл; і алкіл являє собою метил. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^1 являє собою R^4 ; R^4 являє собою гетероциклоалкіл; де гетероциклоалкільне кільце являє собою піперидиніл або піперизиніл; і де піперидинільне або піперизинільне кільце заміщене $C(O)OR^{57}$ замісником; R^{57}

5 являє собою R^{61} ; R^{61} являє собою алкіл; і алкіл являє собою метил.

В одному варіанті здійснення формули (I), R^1 являє собою R^5 ; і R^5 являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений. В одному варіанті здійснення формули (I), R^1 являє собою R^5 ; і R^5 являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений R^7 , OR^7 , OH , CN або F замісником. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^1 являє собою R^5 ; і R^5 являє собою алкіл, який

10 заміщений R^7 , OR^7 , NHR^7 або $N(R^7)_2$ замісником.

В одному варіанті здійснення формули (I), R^7 являє собою R^8 , R^9 , R^{10} або R^{11} , які є незаміщеними або заміщені, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^7 являє собою R^8 , який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^7 являє собою R^9 , який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^7 являє собою R^{10} , який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^7 являє собою R^{11} , який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці.

В одному варіанті здійснення формули (I), R^8 являє собою феніл, який є незаміщеним або

20 заміщений, як визначено в даній заявці.

В одному варіанті здійснення формули (I), R^9 являє собою гетероарил, який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^9 являє собою фураніл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^9 являє собою фураніл; який є незаміщеним.

25 В одному варіанті здійснення формули (I), R^{10} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, які є незаміщеними або заміщені, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^{10} являє собою гетероциклоалкіл, який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^{10} являє собою тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, морфолініл, діоксаніл, оксетаніл, піперидиніл або піролідиніл, які є незаміщеними або заміщені, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^{10} являє собою тетрагідропіраніл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^{10} являє собою морфолініл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^{10} являє собою циклоалкіл, який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^{10} являє собою циклоалкіл, який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^{10} являє собою циклопропіл, циклобутил або біцикло[2.2.1]гептаніл, який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^{10} являє собою гетероциклоалкіл який конденсований з R^{10A} ; і R^{10A} являє собою гетероарен. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^{10} являє собою 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-a]піридиніл.

40 В одному варіанті здійснення формули (I), R^{11} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, які є незаміщеними або заміщені, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^{11} являє собою алкіл. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^{11} являє собою метил; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^{11} являє собою алкіл; який є заміщеним, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений R^{12} , OR^{12} або CF_3 замісником. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений OR^{12} замісником, R^{12} являє собою R^{16} ; і R^{16} являє собою алкіл. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений CF_3 замісником. В іншому варіанті здійснення формули (I), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений R^{12} замісником; R^{12} являє собою R^{14} ; і R^{14} являє собою гетероарил.

В одному варіанті здійснення формули (I), A^1 являє собою N або $C(A^2)$; A^2 являє собою H , F , Br , I або Cl ; B^1 являє собою R^1 , OR^1 , NHR^1 , $NHC(O)R^1$, F , Br , I або Cl ; D^1 являє собою H , F , Br , I або Cl ; E^1 являє собою H ; і Y^1 являє собою H , CN , NO_2 , F , Cl , Br , I , CF_3 , R^{17} , OR^{17} , SR^{17} , SO_2R^{17} або $C(O)NH_2$; або Y^1 і B^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, гетероарен або гетероциклоалкен; і A^2 , D^1 і E^1 незалежно вибрані з H ; G^1 являє собою H або $C(O)OR$;

В одному варіанті здійснення формули (I), A^1 являє собою N або $C(A^2)$;

A^2 являє собою H , F , Br , I або Cl ;

55 B^1 являє собою R^1 , OR^1 , NHR^1 , $NHC(O)R^1$, F , Br , I або Cl ;

D^1 являє собою H , F , Br , I або Cl ;

E^1 являє собою H ; і

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

60 Y^1 і B^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, гетероарен або гетероциклоалкен; і

A^2 , D^1 і E^1 незалежно вибрані з H ;

G^1 являє собою H або $C(O)OR$;

- R являє собою алкіл;
 R^1 являє собою R^4 або R^5 ;
 R^4 являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл;
 R^5 являє собою алкіл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або
5 двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^7 , OR^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br або I;
 R^7 являє собою R^8 , R^9 , R^{10} або R^{11} ;
 R^8 являє собою феніл;
 R^9 являє собою гетероарил;
10 R^{10} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл або гетероциклоалкіл; кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{10A} , R^{10A} являє собою гетероарен;
 R^{11} являє собою алкіл кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{12} , OR^{12} або CF_3 ;
 R^{12} являє собою R^{14} або R^{16} ;
15 R^{14} являє собою гетероарил;
 R^{16} являє собою алкіл;
 R^{17} являє собою R^{21} ;
 R^{21} являє собою алкіл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{22} , F, Cl, Br або I;
20 R^{22} являє собою R^{25} ;
 R^{25} являє собою гетероциклоалкіл;
 Z^1 являє собою R^{26} ;
 Z^2 являє собою R^{30} ;
 Z^{1A} і Z^{2A} обидва відсутні;
25 L^1 являє собою R^{37} ;
 R^{26} являє собою фенілен;
 R^{30} являє собою гетероциклоалкілен;
 R^{37} являє собою R^{37A} ;
 R^{37A} являє собою алкілен;
30 Z^3 являє собою R^{38} або R^{40} ;
 R^{38} являє собою феніл;
 R^{40} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл або гетероциклоалкеніл;
де група, представлена як R^{26} , заміщена OR^{41} замісником;
 R^{41} являє собою гетероарил, який конденсований з R^{43A} ; R^{43A} являє собою гетероарен; який
35 є неконденсованим або конденсований з бензолом;
де циклічні групи, представлені Y^1 і B^1 разом, R^4 , R^8 , R^{10} , R^{10A} , R^{25} , R^{30} , R^{38} і R^{40} , незалежно є незаміщеними, що не мають додаткового заміщення, заміщеними або додатково заміщеними одним або двома або трьома або чотирма або п'ятьма незалежно вибраними замісниками R^{57A} , R^{57} , OR^{57} , SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$,
40 $C(O)OH$, OH, CN, (O), F, Cl, Br або I;
 R^{57A} являє собою спіроалкіл або спірогетероалкіл;
 R^{57} являє собою R^{58} , R^{59} , R^{60} або R^{61} ;
 R^{58} являє собою феніл;
 R^{59} являє собою гетероарил;
45 R^{60} являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл;
 R^{61} являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{62} , OR^{62} , $N(R^{62})_2$, $C(O)OH$, OH, CN, F, Cl, Br або I;
 R^{62} являє собою R^{65} або R^{66} ;
 R^{65} являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл;
50 R^{66} являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений OR^{67} замісником;
 R^{67} являє собою алкіл;
де циклічні групи, представлені як R^{57A} , R^{58} і R^{60} , є незаміщеними або заміщено одним або двома або трьома або чотирма незалежно вибраними замісниками R^{68} , (O), F, Cl, Br або I;
 R^{68} являє собою R^{71} або R^{72} ;
55 R^{71} являє собою гетероциклоалкіл; і
 R^{72} являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений одним або двома F.
Ще один варіант здійснення стосується сполук, що мають формулу (I), які являють собою
4-{4-[(4'-хлор-1,1'-біфеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
60 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-біфеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

2-(9Н-карбазол-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;

15 2-(9H-карбазол-4-ілокси)-4-(4-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(3-піролідин-1-ілпропіл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід;

Транс-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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

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

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

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-(2-нафтилсульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

35 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-([2-метоксіетил]аміно)-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-({4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]-3-

40 [(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)бензамід;
4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[3-нітро-4-

(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)феніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((2,2,2-трифторетил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-([3,3,3-трифторпропіл)амінофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід:

Цис-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[4-метоксциклогексил)метил]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[[2(2R)-1,4-діоксан-2-ілметокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[[1,4-діоксан-2-ілметил)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-(1,4-діоксан-2-ілметокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-4-(4-[(4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл)метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

5 Транс-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]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл}метил)піперазин-1-іл)-N-{[5-ціано-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Цис-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-морфолін-4-іл)циклогексил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-N-{4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}сульфоніл}бензамід;

4-(4-[[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-({4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)бензамід;

Транс-4-(4-[[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-[[4-(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл)метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

5-({[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]аміно}сульфоніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)нікотинамід:

N-({5-бром-6-[(1-метилпіперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-{{4-[(1-метилпіперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

N-{[5-бром-6-(1,4-діоксан-2-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-4-{4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-({3-хлор-5-ціано-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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

- 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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)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-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-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-піроло[2,3-*b*]піридин-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-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-[(3-хлор-4-[[2-(2-метоксіетокси)етил]сульфоніл]феніл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[2-(2-метоксіетокси)етил]сульфоніл]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;
- Транс-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-[[4-морфолін-4-ілциклогексил)окси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-((5-бром-6-[[1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіперидин-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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;
- Цис-4-(4-[[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-[[4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;
- Транс-N-[[4-((4-[[бис(циклопропілметил)аміно]циклогексил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід];
- 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)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-[[морфолін-3-ілметил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-[[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-[[4-метилпіперазин-1-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-[[4-морфолін-4-ілбут-2-иніл)окси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;
- Транс-4-(4-[[8-(4-хлорфеніл)спіро[4.5]дец-7-ен-7-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-[[4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;
- Цис-4-(4-[[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[4-метоксициклогексил)метил]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-[[8-(4-хлорфеніл)спіро[4.5]дец-7-ен-7-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-[[4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;
- Транс-4-(4-[[8-(4-хлорфеніл)спіро[4.5]дец-7-ен-7-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[4-метоксициклогексил)метил]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[[тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-ціано-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 5 трет-бутил 3-{[4-({[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]аміно}сульфоніл}-2-нітрофенокси]метил}морфолін-4-карбоксилат;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-(морфолін-3-ілметокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 10 4-(4-{[8-(4-хлорфеніл)спіро[4.5]дец-7-ен-7-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-{(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно}феніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 15 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]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-{[4-хлор-3-нітрофеніл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 20 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-{[1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл]аміно}феніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-ціано-6-{[1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіперидин-4-іл]окси]піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 25 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-ізопропіл-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-{[3-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 30 і їх терапевтично прийнятні солі і метаболіти.
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піперидин-4-іл]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[1-(2,2-дифторетил)піперидин-4-іл]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 40 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-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[1-морфолін-4-ілциклогексил]метил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 45 Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[4-(дициклопропіламіно)циклогексил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 50 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-6,6-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-{(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно}феніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-{[5-бром-6-{[4-етилморфолін-3-іл]метокси]піридин-3-іл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[4-етилморфолін-3-іл]метокси}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-{[4-тетрагідро-2Н-піран-4-ілморфолін-3-іл]метокси]феніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 60

- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-
 {[(3S)-1-тетрагідро-2H-піран-4-ілпіридин-3-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-
 b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((5-ціано-6-
 5 [(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
 ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-[(1,1-
 діоксидіоморфолін-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
 ілокси)бензамід;
- 10 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-піроло[2,3-b]піридин-5-
 ілокси)бензамід;
- Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((5-
 15 ціано-6-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-
 5-ілокси)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-піроло[2,3-b]піридин-5-
 ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-[(1S, 3R)-
 20 3-морфолін-4-ілциклопентил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
 ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-[(1R, 3S)-
 3-морфолін-4-ілциклопентил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
 ілокси)бензамід;
- 25 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-
 [(морфолін-2-ілметил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
 ілокси)бензамід;
- 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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
 30 ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-[(1-цис-3-
 фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)піридин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-
 b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[(1-
 35 тетрагідро-2H-піран-4-ілазетидин-3-іл)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
 ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[(1-
 тетрагідрофуран-3-ілазетидин-3-іл)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
 ілокси)бензамід;
- 40 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-
 ([(3R)-1-тетрагідро-2H-піран-4-ілпіролідин-3-іл]метил)аміно)феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-
 b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-[(4-
 45 фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
 ілокси)бензамід;
- 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-
 еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(4-((транс-4-гідроксициклогексил)метокси)-3-
 нітрофенілсульфоніл)бензамід;
- 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-
 50 еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(4-((цис-4-метоксициклогексил)метокси)-3-
 нітрофенілсульфоніл)бензамід;
- Цис-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-[(4-
 (циклопропіламіно)циклогексил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
 ілокси)бензамід;
- 55 Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-
 нітро-4-[(4-тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклогексил)аміно]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-
 b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- Транс-N-((5-бром-6-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)окси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-
 60 хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
 ілокси)бензамід;

Транс-4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-метоксициклогексил)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

трет-бутил 4-[[4-({[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]аміно}сульфоніл)-2-нітрофенокси]метил]-4-фторпіперидин-1-карбоксилат;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-(4-фторпіперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[4-(4-тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіперазин-1-іл)циклогексил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піперидин-4-іл]метокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[3(R)-1-(2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)піролідин-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[[(3S)-1-(2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)піролідин-3-іл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-(2-метоксіетил)морфолін-2-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([транс-4-(фторметил)-1-оксетан-3-ілпіролідін-3-іл]метокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(1-оксетан-3-ілпіперидин-4-іл)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-([1-(2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[(3S)-1-циклопропілпіролідін-3-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідрофуран-3-іл)піридин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-((3R)-1-циклопропілпіролідин-3-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{[3-нітро-4-
({(3S)-1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіролідін-3-іл]метил}аміно)феніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 5 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{[3-
гідрокси-2,2-диметилпропіл]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{[1-
(метилсульфоніл)піперидин-3-іл]метил}аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 15 N-{{4-{{[1-ацетилпіперидин-3-іл]метил}аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-
4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{[3R)-1-
(метилсульфоніл)піролідін-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 20 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-3,3-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-нітро-4-
[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{[1-2-
фтор-1-(фторметил)етил]азетидин-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 25 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{[1-
(метилсульфоніл)піролідін-3-іл]метил}аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 30 N-{{4-{{[1-ацетилпіролідін-3-іл]метил}аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-
4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- N-{{4-{{[3R)-1-ацетилпіролідін-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-
диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 35 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{[3-
метокси-2,2-диметилпропіл]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{[1R, 3R)-
3-гідроксициклопентил]метил}аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 40 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{[1S, 3S)-
3-гідроксициклопентил]метил}аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{[1S, 3R)-
3-гідроксициклопентил]метил}аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 45 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-нітро-4-
{{[3S)-2-оксопіперидин-3-іл]аміно}феніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 50 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{[1-2-
фтор-1-(фторметил)етил]азетидин-3-іл]метил}аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-нітро-4-
{{[1-оксетан-3-іл]азетидин-3-іл]метил}аміно}феніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-нітро-4-
{{[1-оксетан-3-ілпіперидин-4-іл]метил}аміно}феніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{[1-
циклопропілпіперидин-4-іл]метил}аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 60 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{[4-(2-
фторетил)морфолін-2-іл]метил}аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;

- 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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 5 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-({[4-фтор-1-оксетан-3-ілпіперидин-4-іл]метокси)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-({[2S]-4,4-дифтор-1-оксетан-3-ілпіролідін-2-іл]метокси)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 15 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-({[4-циклобутилморфолін-3-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 20 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-({[4-тетрагідрофуран-3-ілморфолін-3-іл]метил}аміно)феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 25 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-([1-циклопропіл-4-фторпіперидин-4-іл]метокси)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 30 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-([4-метоксибензил]аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 35 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-([4-діоксаспіро[4.5]дец-8-иламіно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 40 Транс-N-([4-([4-(ацетиламіно)циклогексил]аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 45 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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 50 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-({[3S]-1-(2-фторетил)піролідін-3-іл]аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-({[3S]-1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-іл]аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 60 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-({[3-гідроксибензил]аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-({[3-гідроксибензил]аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-({[3-дифторметокси]бензил]аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{[цис-3-морфолін-4-ілциклопентил]метил}аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

5 Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(метилсульфоніл)аміно]циклогексил}аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-{{(трифторметил)сульфоніл}феніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-нітро-4-{{(1-оксетан-3-ілпіперидин-4-іл)метокси}феніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(4-фтор-1-тетрагідро-2H-піран-4-ілпіперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(4-фтор-1-тетрагідрофуран-3-ілпіперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(4-фтор-1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-нітро-4-{{((3R)-1-оксетан-3-ілпіролідин-3-іл)метил}аміно}феніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

25 Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(4-гідроксициклогексил)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(4-[3-(диметиламіно)пропокс]бензил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(4-(2-морфолін-4-ілетокси)бензил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{((E)-4-гідроксі-1-адамантил]метил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{((Z)-4-гідроксі-1-адамантил]метил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

40 N-{{4-{{(1S, 4S)-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ілметокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(1R, 4R, 5R, 6S)-5,6-дигідроксибіцикло[2.2.1]гепт-2-іл]метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

50 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(1R, 4R, 5S, 6R)-5,6-дигідроксибіцикло[2.2.1]гепт-2-іл]метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-нітро-4-{{(3-оксоциклогексил)метокси}феніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекса-1,3-дієн-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-нітро-4-{{(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно}феніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

60 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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-
({(3S)-1-оксетан-3-ілпіролідін-3-іл]метил}аміно)феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 5 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-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- Цис-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-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-
({(3S)-1-оксетан-3-ілпіролідін-3-іл]аміно)феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-{2-(2-
метоксіетокси)етил]морфолін-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-
15 b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 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}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-(N, N-
20 диметилгліцил)морфолін-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-
5-ілокси)бензамід;
- (2-[(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-
піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл)-2-нітрофеніл]аміно]метил]морфолін-4-
іл]оцтову кислоту;
- 25 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}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
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-піроло[2,3-b]піридин-5-
30 ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-
(метилсульфоніл)-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-
35 фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл]сульфоніл}-2-(1H-
піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-
метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 40 етил 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-
(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл}-2-нітрофеніл)піперазин-1-карбоксилат;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-
(морфолін-4-іл)піперидин-1-іл]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 45 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-
({(3R)-1-(оксетан-3-іл)піролідін-3-іл]аміно)феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[({(3R)-1-
(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідін-3-іл]аміно)-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл]сульфоніл}-2-
50 (1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-
ізопропілпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- N-({4-[(1-трет-бутилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-
55 диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-(2-
метоксіетил)піперидин-3-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-
60 (ціанометил)піперидин-3-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;

- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[4-фтор-1-метилпіридин-4-іл]метокси}-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 5 N-[(5-хлор-6-{[(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідін-3-іл]аміно}піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- трет-бутил 4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл)-2-нітрофеніл]аміно}піперазин-1-
карбоксилат;
- 10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3-(пентафтор-λ⁶-сульфаніл)-4-{[тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил]аміно}феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[4-метокситетрагідро-2Н-піран-4-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 15 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідін-3-іл]окси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 20 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперазин-1-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-{[(3R)-тетрагідрофуран-3-іламіно]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 25 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-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперазин-1-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 30 N-((4-{[1-трет-бутилпіридин-4-іл]аміно}-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[(4-(оксетан-3-іл)морфолін-2-іл]метил)аміно}-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-
піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 35 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-піроло[2,3-
b]піридин-5-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-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 40 N-[(5-хлор-6-{[(2S)-4-(ціанометил)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-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 45 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-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-[(5-хлор-6-{[(2R)-4-(ціанометил)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-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 50 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-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-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-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 55 N-((5-хлор-6-[3-гідрокси-2-(гідроксиметил)-2-метилпропокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 60 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}піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-(1,3-дифторпропан-2-іл)морфолін-2-іл]метил)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

5 N-[(5-хлор-6-[[1-(ціанометил)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-((3R)-1-[2-(2-метоксіетокси)етил]піролідин-3-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

10 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(3R)-1-(N,
N-диметилгліцил)піролідин-3-іл}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл}аміно)феніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

25 N-[(5-хлор-6-[[1-(N, N-диметилгліцил)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[3(3R)-1-(ціанометил)піролідин-3-іл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-{4-[(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил]-4-метоксипіперидин-1-іл}-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагідро-
35 2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-{4-[(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил]-4-метоксипіперидин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-4-{[9-(4-хлорфеніл)-3-(1,3-дифторпропан-2-іл)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([9-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

45 4-(4-{[9-(4-хлорфеніл)-3-(1,3-дифторпропан-2-іл)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-хлор-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([9-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-хлор-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

50 N-({5-хлор-6-[(4-фтор-1-метилпіперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

55 N-[(5-хлор-6-[[1-(N, N-диметилгліцил)-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-{4-[(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил]-4-фторпіперидин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-{4-[(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил]-4-фторпіперидин-1-іл}-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

60 4-(4-{[9-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-N-({4-[тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил]аміно}-3-(трифторметил)феніл)сульфоніл)бензамід;

[illegible]

N-[(3-хлор-4-[[1-(N, N-диметилгліцил)піперидин-4-іл]метокси]феніл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогексил]метил]піперидин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[[тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

N-((5-хлор-6-[(транс-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

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

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((6-[(цис-4-метоксициклогексил)метокси]-5-(трифторметил)піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-((5-хлор-6-[[4,4-дифтор-1-гідроксициклогексил)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперидин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(3-хлор-4-[(транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил)метокси]феніл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-((3-циклопропіл(1,3-тіазол-5-илметил)аміно)пропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((3-хлор-4-[[тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)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)метокси]-3-(трифторметил)феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-((3-циклопропіл(2,2,2-трифторетил)аміно)пропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(3-хлор-4-[[1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси]феніл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((3,5-дифтор-4-[[4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-((3-циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно)пропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(3-хлор-4-[[1-(1-метил-L-пролил)піперидин-4-іл]метокси]феніл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((3,4-дифтор-5-[[4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[[2S)-4-циклопропілморфолін-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперидин-1-іл)-N-[[3-хлор-4-
5 (тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)феніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;

метил 2-[[4-[[4-(4-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]-2-нітрофеніл)аміно]метил}морфолін-4-карбоксилат;

10 2-{{[4-{{[4-(4-{{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл}-2-нітрофеніл)аміно}метил}-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід;

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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-(3-циклобутил(циклопропіл)аміно)пропіл)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-
20 [(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-
ілокси)бензамід;

N-[(3-хлор-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси}феніл)сульфоніл]-4-{4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-хлор-4-(тетрагідрофуран-3-ілметокси)феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-((транс-4-гідроксициклогексил)метил)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

30 N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]феніл}сульфоніл)-4-(4-{[9-(4-хлорфеніл)-3-(оксетан-3-іл)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{[4-{{{(2R)-4-циклопропілморфолін-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-{4-([[(2S)-4-циклопропілморфолін-2-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

40 4-{4-([5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-{{5-хлор-6-({4-[циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно]циклогексил}метокси)піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-4-[[5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[4-циклопропілморфолін-2-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-([3-хлор-4-[(4-циклопропілморфолін-2-іл)метокси]феніл]сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

50 N-[(3-хлор-4-[(4-циклопропілморфолін-2-іл)метил]аміно)феніл]сульфоніл-4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

2-[[2-хлор-4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]феніл]аміно]метил]-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід;

(2S)-2-[[[3-хлор-5-{4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}піридин-2-іл)окси]метил]-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід;

60 N-([5-хлор-6-((4-циклопропілморфолін-2-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

2-[[3-хлор-5-[[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл]піридин-2-іл)аміно]метил]-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-[[[транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил]метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-[[[цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил]метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[[5-хлор-6-[[1R, 2R, 4R, 5R)-5-гідрокси-5-метилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метокси]піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-[[[2-ціаноетил](циклопропіл)аміно]циклогексил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[[5-хлор-6-[[[транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил]метокси]піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-{[5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[5-хлор-6-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-a]піридин-6-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[[5-хлор-6-[[1R, 2S, 4R, 5R)-5-гідрокси-5-метилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метокси]піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-[[[цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил]метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[[5-хлор-6-[[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси]піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-{[5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-[[[4-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)циклогексил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

N-[[5-хлор-6-[[[цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил]метокси]піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-[[[2,2-дифторциклопропіл]аміно]циклогексил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[[5-хлор-6-[[[цис-1-фтор-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[3-нітро-4-(2-оксаспіро[3.5]нон-7-ілметокси)феніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-[[[транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил]метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5,5-біс(фторметил)циклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[3-нітро-4-[[тетрагідро-2H-піран-4-ілметил]аміно]феніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-[[[4-циклопропілморфолін-2-іл]метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

N-[[5-хлор-6-[[[цис-1-фтор-4-гідрокси-4-метилциклогексил]метокси]піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-ціано-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(транс-4-етил-4-гідроксициклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(цис-4-етил-4-гідроксициклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[тетрагідро-2H-піран-4-ілметил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(2S)-4-(оксетан-3-іл)морфолін-2-іл]метил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-[(3-хлор-4-{(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси}феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-(2-ціаноетил)(циклопропіл)аміно]-1-фторциклогексил)метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(5-нітро-6-{[тетрагідро-2H-піран-4-ілметил]аміно}піридин-3-іл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[2-оксаспіро[3.5]нон-7-ілметил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-ціано-4-метилциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- {[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]{[4-{[4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]аміно}метилпівалат;
- {[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]{[4-{[4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]аміно}метилбутират;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-[(3-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-6-іл)сульфоніл]бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(6-{[(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-5-нітропіридин-3-іл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(5-ціано-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси}піридин-3-іл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]-2-нітрофеніл)морфолін-4-карбоксамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-(метоксиметил)циклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(5-хлор-6-{[1-(1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл]метокси}піридин-3-іл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(6-{[(цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-5-нітропіридин-3-іл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[тетрагідро-2H-піран-4-ілметил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

- метил транс-4-{{4-{{4-{{2-{{4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл}сульфамоїл}-2-нітрофеніл)аміно}метил}циклогексанкарбоксилат;
- 5 транс-4-{{4-{{4-{{2-{{4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл}сульфамоїл}-2-нітрофеніл)аміно}метил}циклогексанкарбонову кислоту;
- 10 N-(4-{{4-{{4-{{2-{{4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл}сульфамоїл}-2-нітрофеніл)-4-ціанопіперидин-1-карбоксамід;
- 15 4-(4-{{2-{{4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{цис-4-(метоксиметил)циклогексил}метил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{{2-{{4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{транс-4-(метоксиметил)циклогексил}метил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 20 4-(4-{{2-{{4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-N-{{1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензотриазол-5-іл}сульфоніл}бензамід;
- N-{{5-хлор-6-{{2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]дец-8-ил}метокси}піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{{2-{{4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 25 N-(4-{{4-{{4-{{2-{{4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл}сульфамоїл}-2-нітрофеніл)-4-метоксипіперидин-1-карбоксамід;
- N-{{5-хлор-6-{{2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1,3-бензотіазол-5-іл}метокси}піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{{2-{{4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 30 4-(4-{{2-{{4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-N-{{1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл}сульфоніл}бензамід;
- 4-(4-{{2-{{4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-хлор-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 35 4-(4-{{2-{{4-хлорфеніл)-4-(метоксиметил)-4-метилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-нітро-4-{{тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил}аміно}феніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-{{4-{{4-{{4-біс(гідроксиметил)циклогексил}метокси)-3-нітрофеніл}сульфоніл}-4-(4-{{2-{{4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 40 N-(2-хлор-4-{{4-{{4-{{2-{{4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл}сульфамоїл}феніл)-4-метоксипіперидин-1-карбоксамід;
- N-(2-хлор-4-{{4-{{4-{{2-{{4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл}сульфамоїл}феніл)-4-ціанопіперидин-1-карбоксамід;
- 45 N-(2-хлор-4-{{4-{{4-{{2-{{4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл}сульфамоїл}феніл)-4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоксамід;
- N-(2-хлор-4-{{4-{{4-{{2-{{4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл}сульфамоїл}феніл)-4-(метоксиметил)піперидин-1-карбоксамід;
- 50 N-{{5-хлор-6-{{(5r, 8r)-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]дец-8-ил}метокси}піридин-3-іл}сульфоніл]-4-(4-{{2-{{4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-{{5-хлор-6-{{(5s, 8s)-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]дец-8-ил}метокси}піридин-3-іл}сульфоніл]-4-(4-{{2-{{4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 55 N-(2-хлор-4-{{4-{{4-{{2-{{4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл}сульфамоїл}феніл)-4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-карбоксамід;
- 60 N-{{5-хлор-6-{{транс-4-гідрокси-4-(метоксиметил)циклогексил}метокси}піридин-3-іл}сульфоніл]-4-(4-{{2-{{4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[[цис-4-гідрокси-4-(гідроксиметил)циклогексил]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

5 N-[(5-хлор-6-[[транс-4-гідрокси-4-(гідроксиметил)циклогексил]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

10 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)циклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-хлорфеніл)-1-метил-3-[[4-{{3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл}карбамоїл]-3-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)феніл]піперазин-1-іл)метил]циклогекс-3-ене-1-карбонову кислоту;

15 N-[(5-хлор-6-[[1-(оксетан-3-іл)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід; і їх терапевтично прийнятні солі і метаболіти.

20 Ще один варіант здійснення стосується 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-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду; і його терапевтично прийнятних солей і метаболітів.

25 Ще один варіант здійснення стосується транс-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)-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду; і його терапевтично прийнятних солей і метаболітів.

30 Ще один варіант здійснення стосується цис-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)-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду; і його терапевтично прийнятних солей і метаболітів.

35 Ще один варіант здійснення стосується Транс-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)-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду; і його терапевтично прийнятних солей і метаболітів.

40 Ще один варіант здійснення стосується 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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду; і його терапевтично прийнятних солей і метаболітів.

45 Інший варіант здійснення стосується сполуки, що являє собою N-[(5-хлор-6-[[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід або його фармацевтично прийнятну сіль.

45 Інший варіант здійснення стосується сполуки, що являє собою 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[[транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід або її фармацевтично прийнятної солі.

50 Інший варіант здійснення стосується сполуки, що являє собою 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[[цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід або її фармацевтично прийнятної солі.

55 Інший варіант здійснення стосується сполуки, що являє собою 4-[4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]({²H₈)піперазин-1-іл]-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід або її фармацевтично прийнятної солі.

60 Інший варіант здійснення стосується сполуки, що являє собою N-({5-бром-6-[[1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід або її фармацевтично прийнятної солі.

60 Інший варіант здійснення стосується сполуки, що являє собою 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[3R)-1-(метилсульфоніл)піролідін-3-іл]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід або її фармацевтично прийнятної солі.

Інший варіант здійснення стосується сполуки, що являє собою 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[3-циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно]пропіл}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід або її фармацевтично прийнятної солі.

5 Інший варіант здійснення стосується сполуки, що являє собою 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід або її фармацевтично прийнятної солі.

10 Ще один варіант здійснення стосується сполук, що формулу (I) або формулу (II), які являють собою 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід; 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3R)-1-(метилсульфоніл)піролідін-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід; 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[3-циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно]пропіл}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід; або їх фармацевтично прийнятним солям.

20 Ще один варіант здійснення стосується сполук, що мають формулу (I) або формулу (II), які являють собою N-[(5-хлор-6-{[1-(ціанометил)піперидин-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[3-циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно]пропіл}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід; або їх фармацевтично прийнятним солям.

25 Ще один варіант здійснення стосується сполук, що формулу (I) або формулу (II), які являють собою 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід; 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки.

Інший варіант здійснення стосується сполуки, що являє собою 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[3-циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно]пропіл}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід або її фармацевтично прийнятної солі.

35 Ще один варіант здійснення стосується сполук, що формулу (I) або формулу (II), які являють собою 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(3R)-1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіролідін-3-іл]метил}аміно)феніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід; 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-метилморфолін-2-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід; або їх фармацевтично прийнятним солям.

Ще один варіант здійснення стосується сполук, що мають формулу (I) або формулу (II), які являють собою 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(3S)-тетрагідро-2Н-піран-3-ілметил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)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-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

40 N-[(5-бром-6-{[1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіперидин-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-піроло[2,3-б]піридин-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(3R)-1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіролідін-3-іл]метил}аміно)феніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-метилморфолін-2-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

60 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3R)-1-(метилсульфоніл)піролідін-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

5 N-([5-хлор-6-([1-(ціанометил)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно]пропіл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

10 N-([5-хлор-6-([1R, 2S, 4R, 5R]-5-гідрокси-5-метилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метокси)піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

15 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([6-([[(цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно]-5-нітропіридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

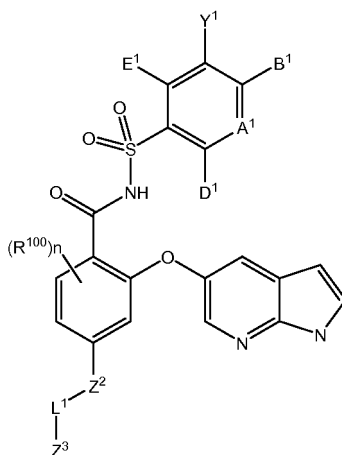
4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід; або їх фармацевтично прийнятних солей.

20 Інший варіант здійснення стосується сполуки, яка являє собою N-([5-хлор-6-([1-(ціанометил)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід; або їх фармацевтично прийнятних солей.

25 Ще один варіант здійснення стосується сполук, що формулу (I) або формулу (II), які являють собою 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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід; 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід; або їх фармацевтично прийнятних солей.

30 Інший варіант здійснення стосується сполуки, що являє собою 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому аспекті, даний винахід забезпечує сполуки формули (II)



(II)

35 і їх терапевтично прийнятні солі й метаболіти,
де A¹, B¹, D¹, E¹, Y¹, Z², L¹ і Z³ мають значення, визначені в даній заявці для Формули (II); n має значення 0, 1, 2 або 3; указуючи кількість замісників в Z¹; і R¹⁰⁰ має значення, визначене для замісників в R²⁶.

40 В одному варіанті здійснення формули (II), n має значення 0 або 1. В іншому варіанті здійснення формули (II), n має значення 0.

В одному варіанті здійснення формули (II), A¹ являє собою N. В іншому варіанті здійснення формули (II), A¹ являє собою C(A²). В іншому варіанті здійснення формули (II), A¹ являє собою C(A²); і A² являє собою H, F, Cl, Br або I. В іншому варіанті здійснення формули (II), A¹ являє собою C(A²); і A² являє собою H.

45 В одному варіанті здійснення формули (II), B¹ являє собою R¹, OR¹, NHR¹, NHC(O)R¹, F, Cl, Br або I. В іншому варіанті здійснення формули (II), A¹ являє собою C(A²); A² являє собою H; і B¹

В одному варіанті здійснення формули (II), R^1 являє собою R^5 ; і R^5 являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщеним. В одному варіанті здійснення формули (II), R^1 являє собою R^5 ; і R^5 являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщеним R^7 , OR^7 , OH , CN або F замісником. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^1 являє собою R^5 ; і R^5 являє собою алкіл, який заміщений R^7 , OR^7 , NHR^7 або $N(R^7)_2$ замісником.

В одному варіанті здійснення формули (II), R^7 являє собою R^8 , R^9 , R^{10} або R^{11} , які є незаміщеними або заміщені, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^7 являє собою R^8 , який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^7 являє собою R^9 , який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^7 являє собою R^{10} , який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^7 являє собою R^{11} , який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці.

В одному варіанті здійснення формули (II), R⁸ являє собою феніл, який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці.

В одному варіанті здійснення формули (II), R^9 являє собою гетероарил, який є незаміщеним або заміщеним, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^9 являє собою фураніл; який є незаміщеним або заміщеним, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^9 являє собою фураніл; який є незаміщеним.

В одному варіанті здійснення формули (II), R^{10} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, які є незаміщеними або заміщені, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^{10} являє собою гетероциклоалкіл, який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^{10} являє собою тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, морфолініл, діоксаніл, оксетаніл, піперидиніл або піролідиніл; які є незаміщеними або заміщені, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^{10} являє собою тетрагідропіраніл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^{10} являє собою морфолініл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^{10} являє собою циклоалкіл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^{10} являє собою циклогексил, циклопропіл, циклобутил або біцикло[2.2.1]гептаніл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^{10} являє собою гетероциклоалкіл; який конденсований з R^{10A} , і R^{10A} являє собою гетероарен. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^{10} являє собою 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-a]піридиніл.

В одному варіанті здійснення формули (II), R^{11} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, які є незаміщеними або заміщени, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^{11} являє собою алкіл. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^{11} являє собою метил; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^{11} являє собою алкіл; який є заміщеним, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений R^{12} , OR^{12} або CF_3 замісником. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений OR^{12} замісником; R^{12} являє собою R^{16} ; і R^{16} являє собою алкіл. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений CF_3 замісником. В іншому варіанті здійснення формули (II), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений R^{12} замісником; R^{12} являє собою R^{14} ; і R^{14} являє собою гетероарил.

В одному варіанті здійснення формули (II), n має значення 0:

A^1 являє собою N або C(A^2);
 A^2 являє собою H, F, Br, I або Cl;
 B^1 являє собою R^1 , OR^1 , NHR^1 , $NHC(O)R^1$, F, Br, I або Cl;
 D^1 являє собою H, F, Br, I або Cl;
 E^1 являє собою H; і

Y¹ являє собою H, CN, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, R¹⁷, OR¹⁷, SR¹⁷, SO₂R¹⁷ або C(O)NH₂; або Y¹ і B¹, разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, гетероарен або гетероциклоалкен; і

A^2 , D^1 і E^1 незалежно вибрані з H ;
 R^1 являє собою R^4 або R^5 ;

R^4 являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

- R^5 являє собою алкіл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^7 , OR^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, CN , OH , F , Cl , Br або I ;
- R^7 являє собою R^8 , R^9 , R^{10} або R^{11} ;
- 5 R^8 являє собою феніл;
- R^9 являє собою гетероарил;
- R^{10} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл або гетероциклоалкіл; кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{10A} , R^{10A} являє собою гетероарен;
- R^{11} являє собою алкіл кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{12} , OR^{12} або CF_3 ;
- 10 R^{12} являє собою R^{14} або R^{16} ;
- R^{14} являє собою гетероарил;
- R^{16} являє собою алкіл;
- R^{17} являє собою R^{21} ;
- 15 R^{21} являє собою алкіл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{22} , F , Cl , Br або I ;
- R^{22} являє собою R^{25} ;
- R^{25} являє собою гетероциклоалкіл;
- Z^2 являє собою R^{30} ;
- 20 Z^{1A} і Z^{2A} обидва відсутні;
- L^1 являє собою R^{37} ;
- R^{30} являє собою гетероциклоалкілен;
- R^{37} являє собою R^{37A} ;
- R^{37A} являє собою алкілен;
- 25 Z^3 являє собою R^{38} або R^{40} ;
- R^{38} являє собою феніл;
- R^{40} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл або гетероциклоалкілен;
- де циклічні групи, представлені Y^1 і B^1 разом, R^4 , R^8 , R^{10} , R^{10A} , R^{25} , R^{30} , R^{38} і R^{40} , незалежно є незаміщеними, що не мають додаткового заміщення, заміщеними або додатково заміщеними
- 30 одним або двома або трьома або чотирма або п'ятьма незалежно вибраними замісниками R^{57A} , R^{57} , OR^{57} , SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $C(O)OH$, OH , CN , (O) , F , Cl , Br або I ;
- R^{57A} являє собою спіроалкіл або спірогетероалкіл;
- R^{57} являє собою R^{58} , R^{60} або R^{61} ;
- 35 R^{58} являє собою феніл;
- R^{60} являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл;
- R^{61} являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{62} , OR^{62} , $N(R^{62})_2$, $C(O)OH$, OH , CN , F , Cl , Br або I ;
- R^{62} являє собою R^{65} або R^{66} ;
- 40 R^{65} являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл;
- R^{66} являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений OR^{67} замісником;
- R^{67} являє собою алкіл;
- де циклічні групи, представлені як R^{57A} , R^{58} і R^{60} , є незаміщеними або заміщено одним або двома або трьома або чотирма незалежно вибраними замісниками R^{68} , (O) , F , Cl , Br або I ;
- 45 R^{68} являє собою R^{71} або R^{72} ;
- R^{71} являє собою гетероциклоалкіл; і
- R^{72} являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений одним або двома F .
- Ще один варіант здійснення стосується сполук, що мають формулу (II), які являють собою
- 50 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-біфеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-біфеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)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-ілпіридин-4-іл)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 55 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-метилпіридин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 60

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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

5 Транс-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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

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

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

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-(2-нафтилсульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((4-([2-метоксіетил]аміно)-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-N-({4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)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-ілметокси)феніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-([2,2,2-трифторетил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(3,3,3-трифторпропіл)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Цис-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]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-[(1,4-діоксан-2-ілметил)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-(1,4-діоксан-2-ілметокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-4-((4-((4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-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]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[5-ціано-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)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)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід:

5 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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Цис-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}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[5-хлор-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-[[4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]сульфоніл]бензамід;

4-(4-{[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-
20 піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-N-{4-[{(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]-3-
[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл}бензамід;

Транс-4-(4-[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[4-(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

25 4-(4-[[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

5-({[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]аміно}сульфоніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)нікотинамід:

N-({5-бром-6-[(1-метилпіперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід:

4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід:

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

40 N-[[5-бром-6-(1,4-діоксан-2-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-
диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

45 N-({3-хлор-5-ціано-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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

55 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-піроло[2,3-b]піридин-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-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

60 N-([3-хлор-4-([2-(2-метоксіетокси)етил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-
4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[2-(2-метоксietокси)етил]сульфоніл}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-морфолін-4-ілциклогексил)окси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(5-бром-6-[(1-тетрагідро-2H-піран-4-ілпіперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Цис-4-(4-{[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-N-[(4-{[4-[(бис(циклопропілметил)аміно]циклогексил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-{[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-метилпіперазин-1-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-4-(4-{[8-(4-хлорфеніл)спіро[4.5]дец-7-ен-7-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Цис-4-(4-{[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-метоксициклогексил)метил]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[8-(4-хлорфеніл)спіро[4.5]дец-7-ен-7-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-4-(4-{[8-(4-хлорфеніл)спіро[4.5]дец-7-ен-7-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-метоксициклогексил)метил]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

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

трет-бутил 3-{[4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]аміно}сульфоніл)-2-нітрофенокси]метил}морфолін-4-карбоксилат;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-(морфолін-3-ілметокси)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[8-(4-хлорфеніл)спіро[4.5]дец-7-ен-7-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

5 N-[(4-хлор-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-ціано-6-[(1-тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-іл]окси}піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

15 N-({3-хлор-5-фтор-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]аміно}феніл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

і їх терапевтично прийнятні солі й метаболіти.

20 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[1-(2,2-дифторетил)піперидин-4-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

30 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-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(1-морфолін-4-іл)циклогексил]метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

35 Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-дициклопропіламіно)циклогексил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-6,6-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]аміно}феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

40 N-({5-бром-6-[(4-етилморфолін-3-іл)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

45 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-етилморфолін-3-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(4-тетрагідро-2Н-піран-4-іл)морфолін-3-іл]метокси}феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

50 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(3S)-1-тетрагідро-2Н-піран-4-іл]піперидин-3-іл}аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-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-іл)метил]аміно}піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1,1-діоксидіоморфолін-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

60 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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

- Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-ціано-6-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 5 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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(1S, 3R)-3-морфолін-4-ілциклопентил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 15 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(1R, 3S)-3-морфолін-4-ілциклопентил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 20 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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 25 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-ілазетидин-3-іл)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 30 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідрофуран-3-ілазетидин-3-іл)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 35 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 40 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 45 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 50 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 55 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 60 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- Трет-бутил 4-[(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]аміно]сульфоніл)-2-нітрофенокси]метил]-4-фторпіперидин-1-карбоксилат;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-фторпіперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(4-(4-тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперазин-1-іл)циклогексил]аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

[illegible]

- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3R)-1-(метилсульфоніл)піролідін-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-3,3-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-
5 [(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{4-{[1-2-фтор-1-(фторметил)етил]азетидин-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-
10 b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{4-{[1-(метилсульфоніл)піролідін-3-іл]метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-[(4-{[(1-ацетилпіролідін-3-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-
15 4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-[(4-{[(3R)-1-ацетилпіролідін-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-
диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[3-
20 метокси-2,2-диметилпропіл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{4-{[(1R, 3R)-
3-гідроксициклопентил]метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{4-{[(1S, 3S)-
25 3-гідроксициклопентил]метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{4-{[(1S, 3R)-
3-гідроксициклопентил]метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{4-{[(1R, 3S)-
30 3-гідроксициклопентил]метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-
{(3S)-2-оксопіридин-3-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
35 ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[1-2-
фтор-1-(фторметил)етил]азетидин-3-іл]метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-
40 {(1-оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]метил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-
{(1-оксетан-3-іл)піридин-4-іл]метил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(1-
45 циклопропіл)піридин-4-іл]метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{4-{[4-(2-
фторетил)морфолін-2-іл]метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
50 ілокси)бензамід;
- 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]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[4-фтор-1-
55 оксетан-3-іл)піридин-4-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(2S)-4,4-
дифтор-1-оксетан-3-іл)піролідін-2-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-
60 {(4-тетрагідро-2H-піран-4-іл)морфолін-3-іл]метил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[3-нітро-4-
5 [[(4-тетрагідрофуран-3-ілморфолін-3-іл)метил]аміно]феніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піперидин-4-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-циклопропіл-4-фторпіперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-((4-метоксибензил)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бенза

15 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[3-(трифторметокси)бензил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[4-(диформетокси)бензил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-(1,4-діоксаспіро[4.5]дец-8-иламіно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід:

25 Транс-N-[(4-[(4-(ацетиламіно)циклогексил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[[(3S)-1-(2-фторетил)піролідин-3-іл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл}-N-[(4-{{[(3S)-1-(2,2-дифторетил)піролідин-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[3R)-1-(2-фторетил)піролідин-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

40 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-
 {(3S)-1-окетан-3-ілпіролідин-3-іл]метокси}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
 ілокси)бензамід;

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

45 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-[(3-гідроксibenзил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-(диформетокси)бензил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

50 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([цис-3-морфолін-4-ілциклопентил]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-(метилсульфоніл)аміно]циклогексил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(1-оксетан-3-ілпіперидин-4-іл)метокси]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-фтор-1-тетрагідро-2H-піран-4-іл]піперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-фтор-1-тетрагідрофуран-3-ілпіперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-фтор-1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]метокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-((3R)-1-окетан-3-ілпіролідин-3-іл)метил]аміно)феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-гідроксициклогексил)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-(диметиламіно)пропокси]бензил)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-(2-морфолін-4-ілетокси)бензил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-((E)-4-гідроксі-1-адамантил)метил]аміно)-3-нітрофенілсульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[[4-([[(Z)-4-гідроксі-1-адамантил]метил)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-({4-[(1S, 4S)-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ілметокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[1R, 4R, 5R, 6S]-5,6-дигідроксибіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[1R, 4R, 5S, 6R]-5,6-дигідроксибіцкло[2.2.1]гепт-2-ил]метокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-((3-оксоциклогексил)метокси)феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекса-1,3-дієн-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-((3S)-1-окетан-3-ілпіролідин-3-іл)метил]аміно)феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Цис-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[[3(3S)-1-оксетан-3-ілпіролідин-3-іл]аміно)феніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-([4-2-(2-метоксіетокси)етил]морфолін-2-іл)метил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-([4-(N, N-
диметилгліцил)морфолін-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

2-([4-([4-([4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-
піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл)-2-нітрофеніл]аміно]метил}морфолін-4-
іл)оцтову кислоту;

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)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-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-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([5-
(метилсульфоніл)-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-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)метокси]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-
піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

етил 4-(4-{[4-([4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-
(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл)-2-нітрофеніл]піперазин-1-карбоксилат;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-([4-
(морфолін-4-іл)піперидин-1-іл]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-
([3R]-1-(оксетан-3-іл)піролідин-3-іл]аміно)феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-([3R]-1-
(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідин-3-іл]аміно)-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)-2-
(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-([1-
ізопропілпіперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-([4-([1-трет-бутилпіперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-
диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-([1-2-
метоксіетил]піперидин-3-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-([1-
(ціанометил)піперидин-3-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-([4-фтор-1-
метилпіперидин-4-іл]метокси)-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

трет-бутил 4-([4-([4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-
іл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл)-2-нітрофеніл]аміно]піперазин-1-
карбоксилат;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([3-
(пентафтор-λ⁶-сульфаніл)-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил]аміно)феніл]сульфоніл)-2-(1Н-
піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[4-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 5 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідін-3-іл]окси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 15 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперазин-1-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-{[(3R)-тетрагідрофуран-3-іламіно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 20 N-((4-{[1-трет-бутилпіперидин-4-іл]аміно}-3-{(трифторметил)сульфоніл}феніл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[4-(оксетан-3-іл)морфолін-2-іл]метил}аміно)-3-{(трифторметил)сульфоніл}феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 25 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-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 30 N-[(5-хлор-6-{[(2S)-4-(ціанометил)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-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 35 N-[(5-хлор-6-{[(2R)-4-(ціанометил)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-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 40 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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 45 N-((5-хлор-6-{[3-гідрокси-2-(гідроксиметил)-2-метилпропокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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}піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 50 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[(4-(1,3-дифторпропан-2-іл)морфолін-2-іл]метил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-[(5-хлор-6-{[1-(ціанометил)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[(3R)-1-[2-(2-метоксіетокси)етил]піролідін-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 60 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]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]аміно]феніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
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]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
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]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
N-[(5-хлор-6-[[1-(N,N-диметилгліцил)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
N-[(5-хлор-6-[[3(R)-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-([[(3R)-1-(ціанометил)піролідин-3-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
4-{4-[(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил]-4-метоксипіперидин-1-іл}-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
4-{4-[(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил]-4-метоксипіперидин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
4-(4-[[9-(4-хлорфеніл)-3-(1,3-дифторпропан-2-іл)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-([{3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід);
4-(4-[[9-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-([{3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід);
4-(4-[[9-(4-хлорфеніл)-3-(1,3-дифторпропан-2-іл)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-([{5-хлор-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл}сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід);
4-(4-[[9-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-([{5-хлор-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл}сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід);
N-([{5-хлор-6-[(4-фтор-1-метилпіперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід);
N-[(5-хлор-6-[[1-(N,N-диметилгліцил)-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
4-{4-[(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил]-4-фторпіперидин-1-іл}-N-([{3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід);
4-{4-[(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил]-4-фторпіперидин-1-іл}-N-([{5-хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід);
4-(4-[[9-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-([{4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}сульфоніл]бензамід);
N-[(5-хлор-6-[[3(R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-([{3-нітро-4-[2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)етокси]феніл}сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід);
4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-([{4-[(транс-4-ціаноциклогексил)метил]аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід);
N-[(5-хлор-6-[[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

- 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-іл)етокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-(3-фурилметокси)-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 5 N-[(5-хлор-6-{{(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)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-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 10 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-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-[(5-хлор-6-{{1-(1,3-дифторпропан-2-іл)-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 15 N-((3-хлор-4-[(4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)метокси]феніл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-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-ілметокси)феніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 20 N-[(5-хлор-6-{{1-(2,2-дифторетил)-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 25 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)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 30 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{6-[[1-(1,3-дифторпропан-2-іл)-4-фторпіперидин-4-іл]метокси]-5-(трифторметил)піридин-3-іл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-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-іл)етокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 35 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}-3-метилпіперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-[[3-(циклопропіламіно)пропіл]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 40 N-{{5-хлор-6-(2-метоксіетокси)піридин-3-іл}сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{5-фтор-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 45 N-[(3-хлор-4-{{1-(метоксіацетил)піперидин-4-іл}метокси}феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 50 N-[(3-хлор-4-{{1-(N, N-диметилгліцил)піперидин-4-іл}метокси}феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогексил]метил}піперидин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-N-{{6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)-5-(трифторметил)піридин-3-іл}сульфоніл}бензамід;
- N-((5-хлор-6-(транс-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 60

- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3-ціано-4-
[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 5 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((6-[(транс-4-
метоксициклогексил)метокси]-5-(трифторметил)піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((6-[(цис-4-
метоксициклогексил)метокси]-5-(трифторметил)піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 10 N-((5-хлор-6-[(4,4-дифтор-1-гідроксициклогексил)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-
хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперидин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- N-[(3-хлор-4-[(транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил)метокси]феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-
хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 15 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-((3-
[циклопропіл(1,3-тіазол-5-илметил)аміно]пропіл)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-
піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-((3-хлор-4-[(транс-4-гідроксициклогексил)метокси]феніл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-
4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 20 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3-хлор-4-
[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3-хлор-4-
[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 25 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-(трифторметил)феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-((3-
[циклопропіл(2,2,2-трифторетил)аміно]пропіл)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 30 N-[(3-хлор-4-[[1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси]феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-
хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3,5-дифтор-
4-[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 35 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-((3-
[циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно]пропіл)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 40 N-[(3-хлор-4-[[1-(1-метил-L-проил)піперидин-4-іл]метокси]феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-
хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3,4-дифтор-
5-[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 45 N-[(5-хлор-6-[[2S)-4-циклопропілморфолін-2-іл]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-
хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперидин-1-іл)-N-((3-нітро-4-
[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 50 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-
(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]-2-нітрофеніл)аміно]метил}морфолін-4-
карбоксилат;
- метил 2-[[4-((4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-
(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]-2-нітрофеніл)аміно]метил}морфолін-4-
карбоксилат;
- 2-[[4-((4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-
піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]-2-нітрофеніл)аміно]метил]-N-етил-N-
метилморфолін-4-карбоксамід;
- 60

- 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}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[3-циклобутил(циклопропіл)аміно]пропіл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-{[3-хлор-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси}феніл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-хлор-4-(тетрагідрофуран-3-ілметокси)феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[транс-4-гідроксициклогексил]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-{[3-хлор-4-{[4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл]метокси}феніл]сульфоніл}-4-(4-{[9-(4-хлорфеніл)-3-(оксетан-3-іл)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[(2R)-4-циклопропілморфолін-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[(2S)-4-циклопропілморфолін-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-{[5-хлор-6-({[4-циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно]циклогексил]метокси}піридин-3-іл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[4-циклопропілморфолін-2-іл]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-{[3-хлор-4-{[4-циклопропілморфолін-2-іл]метокси}феніл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-{[3-хлор-4-({[4-циклопропілморфолін-2-іл]метил]аміно}феніл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 2-({[2-хлор-4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}феніл]аміно]метил}-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід;
- (2S)-2-({[3-хлор-5-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}піридин-2-іл]окси]метил}-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід;
- N-{[5-хлор-6-({[4-циклопропілморфолін-2-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 2-({[3-хлор-5-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}піридин-2-іл]аміно]метил}-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-{[5-хлор-6-({[(1R, 2R, 4R, 5R)-5-гідрокси-5-метилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метокси}піридин-3-іл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[2-ціаноетил](циклопропіл)аміно]циклогексил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-{[5-хлор-6-[(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]піридин-3-іл]сульфоніл}-4-(4-{[5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-хлор-6-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-a]піридин-6-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-{[5-хлор-6-[(1R, 2S, 4R, 5R)-5-гідрокси-5-метилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метокси]піридин-3-іл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-{[5-хлор-6-[(4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси]піридин-3-іл]сульфоніл}-4-(4-{[5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[4-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)циклогексил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

N-{[5-хлор-6-[(цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]піридин-3-іл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[4-(2,2-дифторциклопропіл)аміно]циклогексил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-{[5-хлор-6-[(цис-1-фтор-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-(2-оксаспіро[3.5]нон-7-ілметокси)феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5,5-біс(фторметил)циклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[4-(циклопропілморфолін-2-іл)метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

N-{[5-хлор-6-[(цис-1-фтор-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]піридин-3-іл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-ціано-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси}феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[(транс-4-етил-4-гідроксициклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[(цис-4-етил-4-гідроксициклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-((2S)-4-(оксетан-3-іл)морфолін-2-іл)метил]аміно}феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 5 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[2-(4-ціаноетил)(циклопропіл)аміно]-1-фторциклогексил}метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 15 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-нітро-6-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-{[2-оксаспіро[3.5]нон-7-ілметил)аміно]феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 20 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[4-ціано-4-метилциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-{[3-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-6-іл]сульфоніл}бензамід;
- 25 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[6-{[2-(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-5-нітропіридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-ціано-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси}піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 30 N-(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}-2-нітрофеніл)морфолін-4-карбоксамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[4-(метоксиметил)циклогексил]метил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 35 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-хлор-6-{[1-(1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл]метокси}піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[6-{[4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-5-нітропіридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 40 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[2-(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-{[2-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 45 метил транс-4-{[4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}-2-нітрофеніл)аміно]метил}циклогексанкарбоксилат;
- транс-4-{[4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}-2-нітрофеніл)аміно]метил}циклогексанкарбонову кислоту;
- 50 N-(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}-2-нітрофеніл)-4-ціанопіперидин-1-карбоксамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[4-ціано-4-метилциклогексил]метил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[4-ціано-4-метилциклогексил]метил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 60 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-{[1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензотриазол-5-іл]сульфоніл}бензамід;

N-((5-хлор-6-[(2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]дец-8-ил)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

5 N-(4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]-2-нітрофеніл)-4-метоксипіперидин-1-карбоксамід;

N-((5-хлор-6-[(2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1,3-бензотіазол-5-іл)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

10 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-N-[[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл]сульфоніл]бензамід;

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

15 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-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

20 N-[[4-[[4,4-біс(гідроксиметил)циклогексил]метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-(2-хлор-4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]феніл)-4-метоксипіперидин-1-карбоксамід;

25 N-(2-хлор-4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]феніл)-4-ціанопіперидин-1-карбоксамід;

N-(2-хлор-4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]феніл)-4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоксамід;

30 N-(2-хлор-4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]феніл)-4-(метоксиметил)піперидин-1-карбоксамід;

35 N-[[5-хлор-6-[(5r, 8r)-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]дец-8-ил]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[[5-хлор-6-[(5s, 8s)-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]дец-8-ил]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

40 N-(2-хлор-4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]феніл)-4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-карбоксамід;

N-[[5-хлор-6-[[транс-4-гідрокси-4-(метоксиметил)циклогексил]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

45 N-[[5-хлор-6-[[цис-4-гідрокси-4-(гідроксиметил)циклогексил]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

50 N-[[5-хлор-6-[[транс-4-гідрокси-4-(гідроксиметил)циклогексил]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

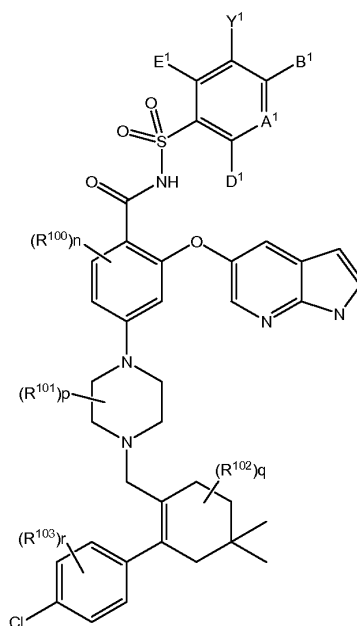
N-[[5-хлор-6-[[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

55 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)циклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-хлорфеніл)-1-метил-3-[[4-(4-[[3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл]карбамоїл]-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)феніл]піперазин-1-іл)метил]циклогекс-3-ене-1-карбонову кислоту;

60 N-[[5-хлор-6-[[1-(оксетан-3-іл)піперидин-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід; і їх терапевтично прийнятні солі й метаболіти.

В іншому аспекті, даний винахід забезпечує сполуки формули (III)



(III);

і їх терапевтично прийнятні солі й метаболіти,

де A^1 , B^1 , D^1 , E^1 і Y^1 мають значення, визначені в даній заявці для Формули (I); R^{100} має значення, визначене для замісників в R^{26} ; n має значення 0, 1, 2 або 3; R^{101} має значення, визначене для замісників в R^{30} ; p має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; R^{102} має значення, визначене для замісників в R^{40} ; q має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; R^{103} має значення, визначене для замісників в R^{58} ; i g має значення 0, 1, 2, 3 або 4.

В одному варіанті здійснення формули (III), n , p , g і q , кожний, мають значення 0.

В одному варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою N. В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$. В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; і A^2 являє собою H, F, Cl, Br або I. В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; і A^2 являє собою H.

В одному варіанті здійснення формули (III), B^1 являє собою R^1 , OR^1 , NHR^1 , $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^1$, F, Cl, Br або I. В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; і B^1 являє собою NHR^1 . В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; і B^1 являє собою OR^1 . В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; і B^1 являє собою Cl. В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; і B^1 являє собою R^1 . В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою N; і B^1 являє собою NHR^1 . В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою N; і B^1 являє собою OR^1 . В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою N; і B^1 являє собою Cl. В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою N; і B^1 являє собою R^1 .

В одному варіанті здійснення формули (III), D^1 являє собою H або Cl. В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою NHR^1 ; і D^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою NHR^1 ; і D^1 являє собою Cl. В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою OR^1 ; і D^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою Cl; і D^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою R^1 ; і D^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою N; B^1 являє собою NHR^1 ; і D^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою N; B^1 являє собою NHR^1 ; і D^1 являє собою Cl. В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою N; B^1 являє собою OR^1 ; і D^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою N; B^1 являє собою Cl; і D^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою N; B^1 являє собою R^1 ; і D^1 являє собою H.

В одному варіанті здійснення формули (III), E^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою NHR^1 ; D^1 являє собою H; і E^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (III), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою NHR^1 ; E^1 являє собою H; і D^1 являє собою Cl. В іншому варіанті

заявці. В іншому варіанті здійснення формули (III), R^{10} являє собою тетрагідропіраніл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (III), R^{10} являє собою морфолініл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (III), R^{10} являє собою циклоалкіл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (III), R^{10} являє собою циклогексил, циклопропіл, циклобутил або біцикло[2.2.1]гептаніл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (III), R^{10} являє собою гетероциклоалкіл який конденсований з R^{10A} ; і R^{10A} являє собою гетероарен. В іншому варіанті здійснення формули (III), R^{10} являє собою 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридиніл.

В одному варіанті здійснення формули (III), R^{11} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл; які є незаміщеними або заміщені, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (III), R^{11} являє собою алкіл. В іншому варіанті здійснення формули (III), R^{11} являє собою метил; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (III), R^{11} являє собою алкіл; який є заміщеним, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (III), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений R^{12} , OR^{12} або CF_3 замісником. В іншому варіанті здійснення формули (III), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений OR^{12} замісником; R^{12} являє собою R^{16} ; і R^{16} являє собою алкіл. В іншому варіанті здійснення формули (III), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений CF_3 замісником. В іншому варіанті здійснення формули (III), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений R^{12} замісником; R^{12} являє собою R^{14} ; і R^{14} являє собою гетероарил.

В одному варіанті здійснення формули (III),
 n, p, r і q , кожний, мають значення 0;
 A^1 являє собою N або $C(A^2)$;
 A^2 являє собою H, F, Br, I або Cl;
 B^1 являє собою R^1 , OR^1 , NHR^1 , $NHC(O)R^1$, F, Br, I або Cl;
 D^1 являє собою H, F, Br, I або Cl;
 E^1 являє собою H; і
 Y^1 являє собою H, CN, NO_2 , F, Cl, Br, I, CF_3 , R^{17} , OR^{17} , SR^{17} , SO_2R^{17} або $C(O)NH_2$; або
 Y^1 і B^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, гетероарен або гетероциклоалкен; і

A^2 , D^1 і E^1 незалежно вибрані з H;
 R^1 являє собою R^4 або R^5 ;
 R^4 являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл;
 R^5 являє собою алкіл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^7 , OR^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br або I;

R^7 являє собою R^8 , R^9 , R^{10} або R^{11} ;
 R^8 являє собою феніл;
 R^9 являє собою гетероарил;
 R^{10} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл або гетероциклоалкіл; кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{10A} , R^{10A} являє собою гетероарен;

R^{11} являє собою алкіл кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{12} , OR^{12} або CF_3 ;

R^{12} являє собою R^{14} або R^{16} ;
 R^{14} являє собою гетероарил;
 R^{16} являє собою алкіл;
 R^{17} являє собою R^{21} ;

R^{21} являє собою алкіл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{22} , F, Cl, Br або I;

R^{22} являє собою R^{25} ;
 R^{25} являє собою гетероциклоалкіл;

де циклічні групи, представлені Y^1 і B^1 разом, R^4 , R^8 , R^{10} , R^{10A} і R^{25} , незалежно є незаміщеними, що не мають додаткового заміщення, заміщеними або додатково заміщеними одним або двома або трьома або чотирма або п'ятьма незалежно вибраними замісниками R^{57A} , R^{57} , OR^{57} , SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $C(O)OH$, OH, CN, (O), F, Cl, Br або I;

R^{57A} являє собою спіроалкіл або спірогетероалкіл;
 R^{57} являє собою R^{58} , R^{60} або R^{61} ;
 R^{58} являє собою феніл;
 R^{60} являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

R^{61} являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{62} , OR^{62} , $N(R^{62})_2$, $C(O)OH$, OH , CN , F , Cl , Br або I ;

R^{62} являє собою R^{65} або R^{66} ;

R^{65} являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

5 R^{66} являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений OR^{67} замісником;

R^{67} являє собою алкіл;

де циклічні групи, представлені як R^{57A} , R^{58} і R^{60} , є незаміщеними або заміщено одним або двома або трьома або чотирма незалежно вибраними замісниками R^{68} , (O) , F , Cl , Br або I ;

R^{68} являє собою R^{71} або R^{72} ;

10 R^{71} являє собою гетероциклоалкіл; і

R^{72} являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений одним або двома F .

Ще один варіант здійснення стосується сполук, що мають формулу (III), які являють собою 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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

20 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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

25 Транс-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((4-[(4-морфолін-4-іл)циклогексил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

30 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[(3S)-тетрагідро-2H-піран-3-іл)метил]аміно)феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-(1,4-діоксан-2-іл)метокси)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

35 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[(3R)-тетрагідро-2H-піран-3-іл)метил]аміно)феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-(2-нафтилсульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

40 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((4-[(2-метоксietил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-((4-[(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно)-3-

45 [(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)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-іл)метокси)феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

50 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((4-[(1,4-діоксан-2-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[(2,2,2-трифторетил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[(3,3,3-трифторпропіл)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

55 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((4-[(2S)-1,4-діоксан-2-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Цис-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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

60 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((4-[(2R)-1,4-діоксан-2-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-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]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

10 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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

15 Цис-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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

20 5-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]аміно)сульфоніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)нікотинамід;

N-({5-бром-6-[(1-метилпіперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

25 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

30 N-[[5-бром-6-(1,4-діоксан-2-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-
диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

35 N-({3-хлор-5-ціано-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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

40 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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-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-піроло[2,3-*b*]піридин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(3-хлор-4-{2-(2-метоксіетокси)етил}сульфоніл)феніл]сульфоніл-4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[2-(2-метоксіетокси)етил]сульфоніл}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-4-(4-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)окси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

60 N-({5-бром-6-[(1-тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-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-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

- 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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
N-((4-{[4-{[біс(циклопропілметил)аміно]циклогексил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 5 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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[(морфолін-3-ілметил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[4-морфолін-4-ілбут-2-иніл]окси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 15 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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 20 трет-бутил 3-([4-([4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]аміно)сульфоніл)-2-нітрофенокси]метил}морфолін-4-карбоксилат;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{(морфолін-3-ілметокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 25 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 30 N-([4-хлор-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-{[1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 35 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((5-ціано-6-[(1-тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл]окси]піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([5-ізопропіл-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 40 N-((3-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 45 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[1-(2-фтор-1-(фторметил)етил)піперидин-4-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 50 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[1-(2,2-дифторетил)піперидин-4-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[1-морфолін-4-ілциклогексил]метил}аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 60 Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[4-(дициклопропіламіно)циклогексил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

- N-((5-бром-6-[(4-етилморфолін-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-[(4-етилморфолін-3-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[(4-тетрагідро-2H-піран-4-ілморфолін-3-іл)метокси]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[(3S)-1-тетрагідро-2H-піран-4-ілпіперидин-3-іл]аміно]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)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-піроло[2,3-b]піридин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- Транс-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((5-ціано-6-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[(1S, 3R)-3-морфолін-4-ілциклопентил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[(1R, 3S)-3-морфолін-4-ілциклопентил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-[(морфолін-2-ілметил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[(1-цис-3-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)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-ілазетидин-3-іл)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[(1-тетрагідрофуран-3-ілазетидин-3-іл)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[3-нітро-4-[(1S, 3R)-1-тетрагідро-2H-піран-4-ілпіролідин-3-іл]метил]аміно]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-N-(4-((транс-4-гідроксициклогексил)метокси)-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;
- 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-N-(4-((цис-4-метоксициклогексил)метокси)-3-нітрофеніл)сульфоніл)бензамід;
- Цис-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[(4-циклопропіламіно)циклогексил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іламіно)циклогексил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-N-({5-бром-6-[4-(морфолін-4-ілциклогексил)окси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-метоксициклогексил)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

трет-бутил 4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензоїл]аміно}сульфоніл)-2-нітрофенокси]метил}-4-фторпіперидин-1-карбоксилат;

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

Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[4-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіперазин-1-іл)циклогексил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-2-фтор-1-(форметил)етил)піперидин-4-іл]метокси)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(3R)-1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіролідін-3-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)піролідін-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(3S)-1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіролідін-3-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)піролідін-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-метилморфолін-2-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-(2-метоксietил)морфолін-2-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(4-{[(4-ацетилморфолін-2-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[транс-4-(форметил)-1-оксетан-3-ілпіролідін-3-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-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-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[1-оксетан-3-ілпіперидин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3S)-1-циклопропілпіролідін-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідрофуран-3-іл)піридин-4-іл]аміно}феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[3(3R)-1-циклопропілпіролідин-3-іл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-([3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-{{4-({{1-(метилсульфоніл)піперидин-3-іл}метил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(4-[[[1-ацетилпіперидин-3-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилфенілокси]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[3(3R)-1-(метилсульфоніл)піролідін-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-{[4-({1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]азетидин-3-іл}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-(метилсульфоніл)піролідин-3-іл]метил)аміно]-3-нітрофенілсульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

N-[(4-[(3R)-1-ацетилпіролідин-3-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл-4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-([3-метокси-2,2-диметилпропіл]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-([[(1R, 3R)-3-гідроксициклопентил]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-([[(1S, 3S)-3-гідроксициклопентил]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-([[(1S, 3R)-3-гідроксициклопентил]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-([[(1R, 3S)-3-гідроксициклопентил]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{{(3S)-2-оксопіперидин-3-іл}аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-([1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]азетидин-3-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[[1-оксетан-3-ілазетидин-3-іл]метил]аміно)феніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

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

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-(2-фторетил)морфолін-2-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід:

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-(2,2-
5 дифторетил)морфолін-2-іл]метил)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-фтор-1-оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(2S)-4,4-дифтор-1-оксетан-3-ілпіролідін-2-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[[3-нітро-4-
15 {{(4-тетрагідро-2H-піран-4-ілморфолін-3-іл)метил}аміно}феніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-
20 {[(4-тетрагідрофуран-3-ілморфолін-3-іл)метил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-(2-фтор-1-(фторметил)етил)піперидин-4-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-циклопропіл-4-фторпіперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

30 4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{3-(трифторметокси)бензил}аміно)феніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-([3-метоксибензил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-
35 (дифторметокси)бензил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-(1,4-діоксаспіро[4.5]дец-8-иламіно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід:

40 Транс-N-[(4-{[4-(ацетиламіно)циклогексил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[3(3R)-1-(2,2-дифторетил)піролідин-3-іл]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-[[[(3S)-1-(2-фторетил)піролідин-3-іл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[3(3R)-1-(2-фторетил)піролідин-3-іл]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-
 {(3S)-1-окетан-3-ілпіролідін-3-іл]метокси}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
 ілокси)бензамід;

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

60 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-(4-{[3-гідроксибензил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[3-(дифторметокси)бензил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[цис-3-морфолін-4-ілциклопентил]метил}аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[4-{(метилсульфоніл)аміно]циклогексил}аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-{[трифторметил]сульфоніл}феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-{[1-оксетан-3-ілпіперидин-4-іл]метокси}феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-{[4-фтор-1-тетрагідро-2H-піран-4-ілпіперидин-4-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-{[4-фтор-1-тетрагідрофуран-3-ілпіперидин-4-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-фтор-1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-({[(3R)-1-оксетан-3-ілпіролідін-3-іл]метил}аміно)феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-{[4-гідроксициклогексил]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[4-3-(диметиламіно)пропокс]бензил}аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-(2-морфолін-4-ілетокси)бензил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[(E)-4-гідроксі-1-адамантил]метил}аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[(Z)-4-гідроксі-1-адамантил]метил}аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-({4-{[1S, 4S)-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ілметокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(1R, 4R, 5R, 6S)-5,6-дигідроксибіцикло[2.2.1]гепт-2-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(1R, 4R, 5S, 6R)-5,6-дигідроксибіцикло[2.2.1]гепт-2-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-{[3-оксоциклогексил]метокси}феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-
({(3S)-1-оксетан-3-ілпіролідін-3-іл]метил}аміно)феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 5 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-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- Цис-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-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-
({(3S)-1-оксетан-3-ілпіролідін-3-іл]аміно)феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-{2-(2-
метоксіетокси)етил]морфолін-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-
15 b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 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}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-(N, N-
20 диметилгліцил)морфолін-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-
5-ілокси)бензамід;
- (2-{[(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-
піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл}-2-нітрофеніл]аміно]метил}морфолін-4-
іл)оцтову кислоту;
- 25 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}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
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-піроло[2,3-b]піридин-5-
30 ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({5-
(метилсульфоніл)-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-
35 фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл]сульфоніл}-2-(1H-
піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-
метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 40 етил 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-
(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл}-2-нітрофеніл)піперазин-1-карбоксилат;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-
(морфолін-4-іл)піперидин-1-іл]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 45 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-
({(3R)-1-(оксетан-3-іл)піролідін-3-іл]аміно)феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[({(3R)-1-
(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідін-3-іл]аміно)-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл]сульфоніл}-2-
50 (1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-
ізопропілпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- N-({4-[(1-трет-бутилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-
55 диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-(2-
метоксіетил)піперидин-3-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-
60 (ціанометил)піперидин-3-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід;

- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл]метокси}-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 5 N-[(5-хлор-6-{[(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідин-3-іл]аміно}піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- трет-бутил 4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}-2-нітрофеніл)аміно]піперазин-1-
карбоксилат;
- 10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3-(пентафтор-λ⁶-сульфаніл)-4-{(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно}феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[4-метокситетрагідро-2Н-піран-4-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 15 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідин-3-іл]окси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 20 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперазин-1-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-{[4-((3R)-тетрагідрофуран-3-іламіно]феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 25 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-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 30 N-((4-{[1-трет-бутилпіперидин-4-іл]аміно}-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[4-(оксетан-3-іл)морфолін-2-іл]метил}аміно)-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-
піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 35 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-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 40 N-((5-хлор-6-{[(1-циклопропіл)піперидин-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-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-[(5-хлор-6-{[(2S)-4-(ціанометил)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-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 45 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-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-[(5-хлор-6-{[(2R)-4-(ціанометил)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-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 50 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-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-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-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 55 N-((5-хлор-6-[3-гідрокси-2-(гідроксиметил)-2-метилпропокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 60 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}піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-(1,3-дифторпропан-2-іл)морфолін-2-іл]метил)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

5 N-[(5-хлор-6-[[1-(ціанометил)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-((3R)-1-[2-(2-метоксіетокси)етил]піролідин-3-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-диметилгліцил)піролідин-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл}аміно)феніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

25 N-[(5-хлор-6-[[1-(N, N-диметилгліцил)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[3(3R)-1-(ціанометил)піролідин-3-іл]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

35 N-({5-хлор-6-[(4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)метоксипіридин-3-іл]сульфоніл}-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[[1-(N, N-диметилгліцил)-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

40 N-[(5-хлор-6-[[{(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)етокси]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-[[[(транс-4-ціаноциклогексил)метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

50 N-[(5-хлор-6-[[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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-іл)етокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-(3-фурилметокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

60 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-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[[1-(1,3-дифторпропан-2-іл)-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

5 N-((3-хлор-4-[(4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)метокси]феніл)сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-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-ілметокси)феніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

10 N-[(5-хлор-6-[[1-(2,2-дифторетил)-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

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)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

20 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[6-[[1-(1,3-дифторпропан-2-іл)-4-фторпіперидин-4-іл]метокси]-5-(трифторметил)піридин-3-іл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-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-іл)етокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

25 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[3-(циклопропіламіно)пропіл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[[5-хлор-6-(2-метоксіетокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

30 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[5-фтор-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

35 N-[(3-хлор-4-[[1-(метоксіацетил)піперидин-4-іл]метокси]феніл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(3-хлор-4-[[1-(N, N-диметилгліцил)піперидин-4-іл]метокси]феніл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

40 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-N-[[6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)-5-(трифторметил)піридин-3-іл]сульфоніл]бензамід;

N-((5-хлор-6-[(транс-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

45 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((3-ціано-4-[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

50 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((6-[(цис-4-метоксициклогексил)метокси]-5-(трифторметил)піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

55 N-[(3-хлор-4-[[транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил]метокси]феніл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[3-(циклопропіл(1,3-тіазол-5-илметил)аміно)пропіл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

60 N-((3-хлор-4-[(транс-4-гідроксициклогексил)метокси]феніл)сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3-хлор-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 5 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-(трифторметил)феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[3-циклопропіл(2,2,2-трифторетил)аміно]пропіл}аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 15 N-[(3-хлор-4-{[1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси}феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3,5-дифтор-4-{[4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 20 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[3-циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно]пропіл}аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-[(3-хлор-4-{[1-(1-метил-L-пролил)піперидин-4-іл]метокси}феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 25 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3,4-дифтор-5-{[4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-[(5-хлор-6-{[(2S)-4-циклопропілморфолін-2-іл]метокси}піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- метил 2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}-2-нітрофеніл)аміно]метил}морфолін-4-карбоксилат;
- 30 2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}-2-нітрофеніл)аміно]метил}-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід;
- 35 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)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[3-циклобутил(циклопропіл)аміно]пропіл}аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 40 N-[(3-хлор-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси}феніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3-хлор-4-(тетрагідрофуран-3-ілметокси)феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 45 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[(2R)-4-циклопропілморфолін-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[(2S)-4-циклопропілморфолін-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 50 4-(4-{[5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-{[5-хлор-6-{[4-циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно]циклогексил}метокси]піридин-3-іл)сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 55 4-(4-{[5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[4-циклопропілморфолін-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-((3-хлор-4-{[4-циклопропілморфолін-2-іл]метокси}феніл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 60 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(3-хлор-4-[(4-циклопропілморфолін-2-іл)метил]аміно)феніл]сульфоніл-4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід:

2-[[2-хлор-4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-
5 (1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]феніл]аміно]метил]-N-етил-N-
метилморфолін-4-карбоксамід;

(2S)-2-[[3-хлор-5-{4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл]піридин-2-іл)окси]метил}-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід;

10 N-[(5-хлор-6-[[4-(4-циклопропілморфолін-2-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

2-{{[3-хлор-5-{{[4-4-{{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}піридин-2-іл)аміно]метил}-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-[(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-[(5-хлор-6-[(1R, 2R, 4R, 5R)-5-гідрокси-5-метилбіцкло[2.2.1]гепт-2-ил]метокси)піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[2-
ціаноетил](циклопропіл)аміно]циклогексил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

30 N-({5-хлор-6-[(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{{5-
(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-
ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-хлор-6-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-6-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

35 N-[(5-хлор-6-[[[1R, 2S, 4R, 5R]-5-гідрокси-5-метилбіцкло[2.2.1]гепт-2-ил]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((4-([цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

40 N-[(5-хлор-6-[[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)циклогексил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

50 N-({5-хлор-6-[(цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-(4-{[2,2-дифторциклопропіл]аміно}циклогексил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

55 N-({5-хлор-6-[(цис-1-фтор-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-(2-оксаспіро[3.5]нон-7-ілметокси)феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

60 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-[(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[4-циклопропілморфолін-2-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

N-((5-хлор-6-[(цис-1-фтор-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-ціано-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(транс-4-етил-4-гідроксициклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

15 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(цис-4-етил-4-гідроксициклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-((2S)-4-(оксетан-3-іл)морфолін-2-іл)метил]аміно)феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-((3-хлор-4-[(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]феніл)сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(2-ціаноетил)(циклопропіл)аміно]-1-фторциклогексил)метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

30 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[(2-оксаспіро[3.5]нон-7-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-ціано-4-метилциклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

40 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(6-{[(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-5-нітропіридин-3-іл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(5-ціано-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси}піридин-3-іл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

45 N-(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}-2-нітрофеніл)морфолін-4-карбоксамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-(метоксиметил)циклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

50 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(5-хлор-6-[(1-(1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(6-{[(цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно}-5-нітропіридин-3-іл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід;

метил транс-4-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}-2-нітрофеніл)аміно]метил}циклогексанкарбоксилат;

60 транс-4-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}-2-нітрофеніл)аміно]метил}циклогексанкарбонову кислоту;

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}-2-нітрофеніл)-4-ціанопіперидин-1-карбоксамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([цис-4-(метоксиметил)циклогексил]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([транс-4-(метоксиметил)циклогексил]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-N-{[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензотриазол-5-іл]сульфоніл}бензамід;

15 N-({5-хлор-6-[(2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]дец-8-ил)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід:

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл}-2-нітрофеніл)-4-метоксипіперидин-1-карбоксамід;

20 N-({5-хлор-6-[2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1,3-бензотіазол-5-іл]метокси}піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-N-([1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл]сульфоніл)бензамід;

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[3-хлор-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

30 N-[(4-{[4,4-біс(гідроксиметил)циклогексил]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-(2-хлор-4-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл)феніл)-4-метоксипіперидин-1-карбоксамід;

N-(2-хлор-4-{{4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}}метил}}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл}сульфамойл}феніл)-4-ціанопіридин-1-карбоксамід;

N-(2-хлор-4-{{4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}}метил}}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл}сульфамойл}феніл)-4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоксамід;

40 N-(2-хлор-4-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл)сульфамойл)феніл)-4-(метоксиметил)піперидин-1-карбоксамід;

N-[(5-хлор-6-[(5r, 8r)-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]дец-8-ил]метокси)піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

45 N-[(5-хлор-6-[(5s, 8s)-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]дец-8-ил]метокси}піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід;

N-(2-хлор-4-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл)сульфамойл)феніл)-4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-карбоксамід;

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

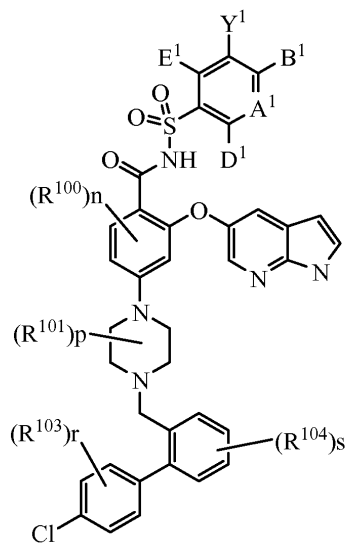
55 N-[(5-хлор-6-{[цис-4-гідрокси-4-(гідроксиметил)циклогексил]метокси}піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід;

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

50 N-[(5-хлор-6-[[1-(оксетан-3-іл)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

і їх терапевтично прийнятні солі й метаболіти.

В іншому аспекті, даний винахід забезпечує сполуки формули (IV)



(IV);

і їх терапевтично прийнятні солі й метаболіти, де A^1 , B^1 , D^1 , E^1 і Y^1 мають значення, визначені в даній заявці для Формули (I); R^{100} має значення, визначене для замісників в R^{26} ; n має значення 0, 1, 2 або 3; R^{101} має значення, визначене для замісників в R^{30} ; p має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; R^{104} має значення, визначене для замісників в R^{38} ; s має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; R^{103} має значення, визначене для замісників в R^{58} ; r має значення 0, 1, 2, 3 або 4.

В одному варіанті здійснення формули (IV), n , p , r і s , кожний, мають значення 0.

В одному варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою N. В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$. В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H, F, Cl, Br або I. В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H.

В одному варіанті здійснення формули (IV), B^1 являє собою R^1 , OR^1 , NHR^1 , $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^1$, F, Cl, Br або I. В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою NHR^1 . В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою OR^1 . В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою Cl. В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою R^1 . В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою N; B^1 являє собою NHR^1 . В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою N; B^1 являє собою OR^1 . В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою N; B^1 являє собою Cl. В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою N; B^1 являє собою R^1 .

В одному варіанті здійснення формули (IV), D^1 являє собою H або Cl. В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою NHR^1 ; D^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою NHR^1 ; D^1 являє собою Cl. В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою OR^1 ; D^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою Cl; D^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою R^1 ; D^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою N; B^1 являє собою NHR^1 ; D^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою N; B^1 являє собою NHR^1 ; D^1 являє собою Cl. В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою N; B^1 являє собою OR^1 ; D^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою N; B^1 являє собою Cl; D^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою N; B^1 являє собою R^1 ; D^1 являє собою H.

В одному варіанті здійснення формули (IV), E^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою NHR^1 ; D^1 являє собою H; E^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою NHR^1 ; E^1 являє собою H; D^1 являє собою Cl. В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою OR^1 ; D^1 являє собою H; E^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (IV), A^1 являє собою

формули (IV), R^{10} являє собою морфолініл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (IV), R^{10} являє собою циклоалкіл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (IV), R^{10} являє собою циклоалкіл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (IV), R^{10} являє собою циклогексил, циклопропіл, циклобутил або біцикло[2.2.1]гептаніл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (IV), R^{10} являє собою гетероциклоалкіл; який конденсований з R^{10A} , і R^{10A} являє собою гетероарен. В іншому варіанті здійснення формули (IV), R^{10} являє собою 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридиніл.

В одному варіанті здійснення формули (IV), R^{11} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл; які є незаміщеними або заміщені, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (IV), R^{11} являє собою алкіл. В іншому варіанті здійснення формули (IV), R^{11} являє собою метил; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (IV), R^{11} являє собою алкіл; який є заміщеним, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (IV), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений R^{12} , OR^{12} або CF_3 замісником. В іншому варіанті здійснення формули (IV), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений OR^{12} замісником; R^{12} являє собою R^{16} ; і R^{16} являє собою алкіл. В іншому варіанті здійснення формули (IV), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений CF_3 замісником. В іншому варіанті здійснення формули (IV), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений R^{12} замісником, R^{12} являє собою R^{14} , і R^{14} являє собою гетероарил.

В одному варіанті здійснення формули (IV),

n, p, r і s , кожний, мають значення 0;

A^1 являє собою N або $C(A^2)$;

A^2 являє собою H, F, Br, I або Cl;

B^1 являє собою R^1 , OR^1 , NHR^1 , $NHC(O)R^1$, F, Br, I або Cl;

D^1 являє собою H, F, Br, I або Cl;

E^1 являє собою H; і

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

Y^1 і B^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, гетероарен або

гетероциклоалкен; і

A^2 , D^1 і E^1 незалежно вибрані з H;

R^1 являє собою R^4 або R^5 ;

R^4 являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

R^5 являє собою алкіл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^7 , OR^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br або I;

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

R^8 являє собою феніл;

R^9 являє собою гетероарил;

R^{10} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл або гетероциклоалкіл; кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{10A} , R^{10A} являє собою гетероарен;

R^{11} являє собою алкіл кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{12} , OR^{12} або CF_3 ;

R^{12} являє собою R^{14} або R^{16} ;

R^{14} являє собою гетероарил;

R^{16} являє собою алкіл;

R^{17} являє собою R^{21} ;

R^{21} являє собою алкіл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{22} , F, Cl, Br або I;

R^{22} являє собою R^{25} ;

R^{25} являє собою гетероциклоалкіл;

де циклічні групи, представлені Y^1 і B^1 разом, R^4 , R^8 , R^{10} , R^{10A} і R^{25} , незалежно є незаміщеними, що не мають додаткового заміщення, заміщеними або додатково заміщеними одним або двома або трьома або чотирма або п'ятьма незалежно вибраними замісниками R^{57A} , R^{57} , OR^{57} , SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $C(O)OH$, OH, CN, (O), F, Cl, Br або I;

R^{57A} являє собою спіроалкіл або спірогетероалкіл;

R^{57} являє собою R^{58} , R^{60} або R^{61} ;

R^{58} являє собою феніл;

R^{60} являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

R^{61} являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{62} , OR^{62} , $N(R^{62})_2$, $C(O)OH$, OH, CN, F, Cl, Br або I;

R^{62} являє собою R^{65} або R^{66} ;

R^{65} являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

R^{66} являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений OR^{67} замісником;

R^{67} являє собою алкіл;

5 де циклічні групи, представлені як R^{57A} , R^{58} і R^{60} , є незаміщеними або заміщено одним або двома або трьома або чотирма незалежно вибраними замісниками R^{68} , (O), F, Cl, Br або I;

R^{68} являє собою R^{71} або R^{72} ;

R^{71} являє собою гетероциклоалкіл; і

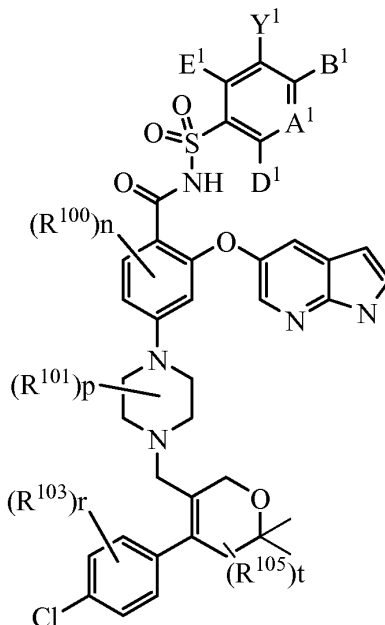
R^{72} являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений одним або двома F.

10 Ще один варіант здійснення стосується сполук, що мають формулу (IV), які являють собою 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-біфеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-біфеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

15 і їх терапевтично прийнятні солі й метаболіти.

В іншому аспекті, даний винахід забезпечує сполуки формули (V)



(V);

і їх терапевтично прийнятні солі й метаболіти,

20 де A^1 , B^1 , D^1 , E^1 і Y^1 мають значення, визначені в даній заявці для Формули (I); R^{100} має значення, визначене для замісників в R^{26} ; n має значення 0, 1, 2 або 3; R^{101} має значення, визначене для замісників в R^{30} ; p має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; R^{105} має значення, визначене для замісників в R^{40} ; t має значення 0, 1, 2, 3 або 4; R^{103} має значення, визначене для замісників в R^{58} ; і r має значення 0, 1, 2, 3 або 4.

В одному варіанті здійснення формули (V), n , p , r і t , кожний, мають значення 0.

25 В одному варіанті здійснення формули (V), A^1 являє собою N. В іншому варіанті здійснення формули (V), A^1 являє собою C(A^2). В іншому варіанті здійснення формули (V), A^1 являє собою C(A^2); і A^2 являє собою H, F, Cl, Br або I. В іншому варіанті здійснення формули (V), A^1 являє собою C(A^2); і A^2 являє собою H.

30 В одному варіанті здійснення формули (V), B^1 являє собою R^1 , OR^1 , NHR^1 , $NHC(O)R^1$, F, Cl, Br або I. В іншому варіанті здійснення формули (V), A^1 являє собою C(A^2); A^2 являє собою H; і B^1 являє собою NHR^1 . В іншому варіанті здійснення формули (V), A^1 являє собою C(A^2); A^2 являє собою H; і B^1 являє собою OR^1 . В іншому варіанті здійснення формули (V), A^1 являє собою C(A^2); A^2 являє собою H; і B^1 являє собою Cl. В іншому варіанті здійснення формули (V), A^1 являє собою C(A^2); A^2 являє собою H; і B^1 являє собою R^1 . В іншому варіанті здійснення формули (V), A^1 являє собою N; і B^1 являє собою NHR^1 . В іншому варіанті здійснення формули (V), A^1 являє собою N; і B^1 являє собою OR^1 . В іншому варіанті здійснення формули (V), A^1 являє собою N; і B^1 являє собою Cl. В іншому варіанті здійснення формули (V), A^1 являє собою N; і B^1 являє собою R^1 .

40 В одному варіанті здійснення формули (V), D^1 являє собою H або Cl. В іншому варіанті здійснення формули (V), A^1 являє собою C(A^2); A^2 являє собою H; B^1 являє собою NHR^1 ; і D^1

заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (V), R^7 являє собою R^{10} , який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (V), R^7 являє собою R^{11} , який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці.

5 В одному варіанті здійснення формули (V), R^8 являє собою феніл, який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці.

В одному варіанті здійснення формули (V), R^9 являє собою гетероарил, який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (V), R^9 являє собою фураніл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (V), R^9 являє собою фураніл; який є незаміщеним.

10 В одному варіанті здійснення формули (V), R^{10} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл; які є незаміщеними або заміщені, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (V), R^{10} являє собою гетероциклоалкіл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (V), R^{10} являє собою тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, морфолініл, діоксаніл, оксетаніл, піперидиніл або піролідиніл; які є незаміщеними або заміщені, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (V), R^{10} являє собою тетрагідропіраніл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (V), R^{10} являє собою морфолініл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (V), R^{10} являє собою циклоалкіл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (V), R^{10} являє собою циклоалкіл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (V), R^{10} являє собою циклогексил, циклопропіл, циклобутил або біцикло[2.2.1]гептаніл; які є незаміщеними або заміщені, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (V), R^{10} являє собою гетероциклоалкіл який конденсований з R^{10A} ; і R^{10A} являє собою гетероарен. В іншому варіанті здійснення формули (V), R^{10} являє собою 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-a]піридиніл.

15 В одному варіанті здійснення формули (V), R^{11} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, які є незаміщеними або заміщені, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (V), R^{11} являє собою алкіл. В іншому варіанті здійснення формули (V), R^{11} являє собою метил; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (V), R^{11} являє собою алкіл; який є заміщеним, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (V), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений R^{12} , OR^{12} або CF_3 замісником. В іншому варіанті здійснення формули (V), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений OR^{12} замісником; R^{12} являє собою R^{16} ; і R^{16} являє собою алкіл. В іншому варіанті здійснення формули (V), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений CF_3 замісником. В іншому варіанті здійснення формули (V), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений R^{12} замісником; R^{12} являє собою R^{14} ; і R^{14} являє собою гетероарил.

В одному варіанті здійснення формули (V),
 30 n , p , q і t , кожний, мають значення 0;
 A^1 являє собою N або $C(A^2)$;
 A^2 являє собою H, F, Br, I або Cl;
 B^1 являє собою R^1 , OR^1 , NHR^1 , $NHC(O)R^1$, F, Br, I або Cl;
 D^1 являє собою H, F, Br, I або Cl;
 45 E^1 являє собою H; і
 Y^1 являє собою H, CN, NO_2 , F, Cl, Br, I, CF_3 , R^{17} , OR^{17} , SR^{17} , SO_2R^{17} або $C(O)NH_2$; або
 Y^1 і B^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, гетероарен або гетероциклоалкен; і

A^2 , D^1 і E^1 незалежно вибрані з H;
 50 R^1 являє собою R^4 або R^5 ;
 R^4 являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл;
 R^5 являє собою алкіл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^7 , OR^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br або I;
 55 R^7 являє собою R^8 , R^9 , R^{10} або R^{11} ;
 R^8 являє собою феніл;
 R^9 являє собою гетероарил;
 R^{10} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл або гетероциклоалкіл; кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{10A} , R^{10A} являє собою гетероарен;

60 R^{11} являє собою алкіл кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{12} , OR^{12} або CF_3 ;
 R^{12} являє собою R^{14} або R^{16} ;

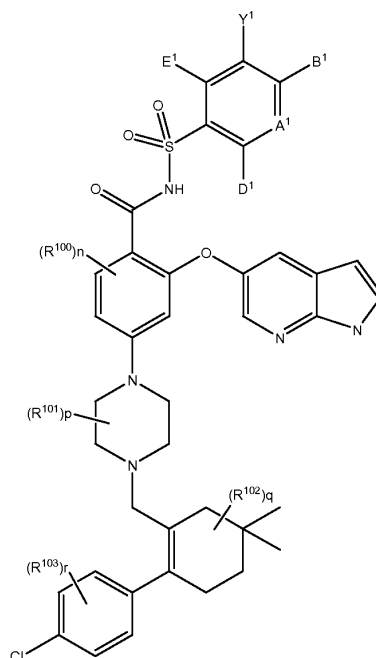
- R^{14} являє собою гетероарил;
 R^{16} являє собою алкіл;
 R^{17} являє собою R^{21} ;
 R^{21} являє собою алкіл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або
 5 двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{22} , F, Cl, Br або I;
 R^{22} являє собою R^{25} ;
 R^{25} являє собою гетероциклоалкіл;
 де циклічні групи, представлені Y^1 і B разом, R^4 , R^8 , R^{10} , R^{10A} і R^{25} , незалежно є
 10 незаміщеними, що не мають додаткового заміщення, заміщеними або додатково заміщеними
 одним або двома або трьома або чотирма або п'ятьма незалежно вибраними замісниками R^{57A} ,
 R^{57} , OR^{57} , SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$,
 $C(O)OH$, OH, CN, (O), F, Cl, Br або I;
 R^{57A} являє собою спіроалкіл або спірогетероалкіл;
 R^{57} являє собою R^{58} , R^{60} або R^{61} ;
 15 R^{58} являє собою феніл;
 R^{60} являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл;
 R^{61} являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома
 незалежно вибраними замісниками R^{62} , OR^{62} , $N(R^{62})_2$, $C(O)OH$, OH, CN, F, Cl, Br або I;
 R^{62} являє собою R^{65} або R^{66} ;
 20 R^{65} являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл;
 R^{66} являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений OR^{67} ;
 R^{67} являє собою алкіл;
 де циклічні групи, представлені як R^{57A} , R^{58} і R^{60} , є незаміщеними або заміщено одним або
 двома або трьома або чотирма незалежно вибраними замісниками R^{68} , (O), F, Cl, Br або I;
 25 R^{68} являє собою R^{71} або R^{72} ;
 R^{71} являє собою гетероциклоалкіл; і
 R^{72} являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений одним або двома F.
 Ще один варіант здійснення стосується сполуки, яка має Формулу (V), яка являє собою
 30 4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({3-
 нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
 ілокси)бензамід;
 4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-
 [(1,4-діоксан-2-ілметил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
 ілокси)бензамід;
 35 4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-(1,4-
 діоксан-2-ілметокси)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
 Транс-4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-
 ({4-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
 ілокси)бензамід;
 40 4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({5-
 ціано-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
 ілокси)бензамід;
 4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({5-
 хлор-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
 45 ілокси)бензамід;
 4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-
 піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-({4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]-3-
 (трифторметил)феніл}сульфоніл)бензамід;
 4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-
 50 піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-({4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]-3-
 [(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)бензамід;
 4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-
 морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)-2-(1H-
 піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
 55 4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-
 метилпіридин-4-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-
 b]піридин-5-ілокси)бензамід;
 Цис-4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-
 60 [(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
 ілокси)бензамід;

4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-метилпіперазин-1-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

5 4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-метоксициклогексил)метил]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

і її терапевтично прийнятних солей і метаболітів.

В іншому аспекті, даний винахід забезпечує сполуки формули (VI)



(VI);

10 і їх терапевтично прийнятні солі й метаболіти,

де A^1 , B^1 , D^1 , E^1 і Y^1 мають значення, визначені в даній заявці для Формули (I); R^{100} має значення, визначене для замісників в R^{26} ; n має значення 0, 1, 2 або 3; R^{101} має значення, визначене для замісників в R^{30} ; p має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; R^{102} має значення, визначене для замісників в R^{40} ; q має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; R^{103} має значення, визначене для замісників в R^{58} ; і r має значення 0, 1, 2, 3 або 4.

В одному варіанті здійснення формули (VI), n , p , r і q , кожний, мають значення 0.

В одному варіанті здійснення формули (VI), A^1 являє собою N. В іншому варіанті здійснення формули (VI), A^1 являє собою $C(A^2)$. В іншому варіанті здійснення формули (VI), A^1 являє собою $C(A^2)$; і A^2 являє собою H, F, Cl, Br або I. В іншому варіанті здійснення формули (VI), A^1 являє собою $C(A^2)$; і A^2 являє собою H.

В одному варіанті здійснення формули (VI), B^1 являє собою R^1 , OR^1 , NHR^1 , $NHC(O)R^1$, F, Cl, Br або I. В іншому варіанті здійснення формули (VI), A^1 являє собою $C(A^2)$; A^2 являє собою H; і B^1 являє собою NHR^1 . В іншому варіанті здійснення формули (VI), A^1 являє собою $C(A^2)$; A^2 являє собою H; і B^1 являє собою OR^1 . В іншому варіанті здійснення формули (VI), A^1 являє собою $C(A^2)$; A^2 являє собою H; і B^1 являє собою Cl. В іншому варіанті здійснення формули (VI), A^1 являє собою $C(A^2)$; A^2 являє собою H; і B^1 являє собою R^1 . В іншому варіанті здійснення формули (VI), A^1 являє собою N; і B^1 являє собою NHR^1 . В іншому варіанті здійснення формули (VI), A^1 являє собою N; і B^1 являє собою OR^1 . В іншому варіанті здійснення формули (VI), A^1 являє собою N; і B^1 являє собою Cl. В іншому варіанті здійснення формули (VI), A^1 являє собою N; і B^1 являє собою R^1 .

В одному варіанті здійснення формули (VI), D^1 is H або Cl. В іншому варіанті здійснення формули (VI), A^1 являє собою $C(A^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою NHR^1 ; і D^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (VI), A^1 являє собою $C(A^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою NHR^1 ; і D^1 являє собою Cl. В іншому варіанті здійснення формули (VI), A^1 являє собою $C(A^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою OR^1 ; і D^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (VI), A^1 являє собою $C(A^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою Cl; і D^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (VI), A^1 являє собою $C(A^2)$; A^2 являє собою H; B^1 являє собою R^1 ; і D^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (VI), A^1 являє собою N; B^1 являє собою NHR^1 ; і D^1 являє собою H. В іншому варіанті здійснення формули (VI), A^1 являє

являє собою фураніл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (VI), R^9 являє собою фураніл; який є незаміщеним.

В одному варіанті здійснення формули (VI), R^{10} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл; які є незаміщеними або заміщені, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (VI), R^{10} являє собою гетероциклоалкіл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (VI), R^{10} являє собою тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, морфолініл, діоксаніл, оксетаніл, піперидиніл або піролідиніл; які є незаміщеними або заміщені, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (VI), R^{10} являє собою тетрагідропіраніл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (VI), R^{10} являє собою морфолініл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (VI), R^{10} являє собою циклоалкіл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (VI), R^{10} являє собою циклоалкіл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (VI), R^{10} являє собою циклогексил, циклопропіл, циклобутил або біцикло[2.2.1]гептаніл; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (VI), R^{10} являє собою гетероциклоалкіл; який конденсований з R^{10A} ; і R^{10A} являє собою гетероарен. В іншому варіанті здійснення формули (VI), R^{10} являє собою 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридиніл.

В одному варіанті здійснення формули (VI), R^{11} являє собою алкіл, алкеніл або алкініл; які є незаміщеними або заміщені, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (VI), R^{11} являє собою алкіл. В іншому варіанті здійснення формули (VI), R^{11} являє собою метил; який є незаміщеним або заміщений, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (VI), R^{11} являє собою алкіл; який є заміщеним, як визначено в даній заявці. В іншому варіанті здійснення формули (VI), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений R^{12} , OR^{12} або CF_3 замісником. В іншому варіанті здійснення формули (VI), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений OR^{12} замісником; R^{12} являє собою R^{16} ; і R^{16} являє собою алкіл. В іншому варіанті здійснення формули (VI), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений CF_3 замісником. В іншому варіанті здійснення формули (VI), R^{11} являє собою алкіл; який заміщений R^{12} замісником; R^{12} являє собою R^{14} ; і R^{14} являє собою гетероарил.

В одному варіанті здійснення формули (VI),

n, p, r і q , кожний, мають значення 0;

A^1 являє собою N або $C(A^2)$;

A^2 являє собою H, F, Br, I або Cl;

B^1 являє собою R^1 , OR^1 , NHR^1 , $NHC(O)R^1$, F, Br, I або Cl;

D^1 являє собою H, F, Br, I або Cl;

E^1 являє собою H; і

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

Y^1 і B^1 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, являють собою бензол, гетероарен або

гетероциклоалкен; і

A^2 , D^1 і E^1 незалежно вибрані з H;

R^1 являє собою R^4 або R^5 ;

R^4 являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

R^5 являє собою алкіл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^7 , OR^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br або I;

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

R^8 являє собою феніл;

R^9 являє собою гетероарил;

R^{10} являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл або гетероциклоалкіл; кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R^{10A} ; R^{10A} являє собою гетероарен;

R^{11} являє собою алкіл кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{12} , OR^{12} або CF_3 ;

R^{12} являє собою R^{14} або R^{16} ;

R^{14} являє собою гетероарил;

R^{16} являє собою алкіл;

R^{17} являє собою R^{21} ;

R^{21} являє собою алкіл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{22} , F, Cl, Br або I;

R^{22} являє собою R^{25} ;

R^{25} являє собою гетероциклоалкіл;

де циклічні групи, представлені Y^1 і B^1 разом, R^4 , R^8 , R^{10} , R^{10A} і R^{25} , незалежно є незаміщеними, що не мають додаткового заміщення, заміщеними або додатково заміщеними одним або двома або трьома або чотирма або п'ятьма незалежно вибраними замісниками R^{57A} , R^{57} , OR^{57} , SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$,
 5 $C(O)OH$, OH , CN , (O) , F , Cl , Br або I ;

R^{57A} являє собою спіроалкіл або спірогетероалкіл;

R^{57} являє собою R^{58} , R^{60} або R^{61} ;

R^{58} являє собою феніл;

R^{60} являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

10 R^{61} являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений одним або двома або трьома незалежно вибраними замісниками R^{62} , OR^{62} , $N(R^{62})_2$, $C(O)OH$, OH , CN , F , Cl , Br або I ;

R^{62} являє собою R^{65} або R^{66} ;

R^{65} являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

R^{66} являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений OR^{67} замісником;

15 R^{67} являє собою алкіл;

де циклічні групи, представлені як R^{57A} , R^{58} і R^{60} , є незаміщеними або заміщено одним або двома або трьома або чотирма незалежно вибраними замісниками R^{68} , (O) , F , Cl , Br або I ;

R^{68} являє собою R^{71} або R^{72} ;

R^{71} являє собою гетероциклоалкіл; і

20 R^{72} являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений одним або двома F .

Ще один варіант здійснення стосується сполуки, яка має Формулу (VI), яка являє собою

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

25 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-ціано-6-
 (тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-
 ілокси)бензамід;

30 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-
 фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-
 ілокси)бензамід;

і її терапевтично прийнятні солі й метаболіти.

Фармацевтичні композиції, комбіновані терапії, способи лікування й введення

Інший варіант здійснення включає фармацевтичні композиції, що включають сполуку, яка має Формулу (I), і ексципієнт.

35 Ще один варіант здійснення включає способи лікування раку в ссавця, що включають введення ссавцеві терапевтично прийнятної кількості сполуки, яка має Формулу (I).

Ще один варіант здійснення включає способи лікування аутоімунних захворювань у ссавця, що включають введення ссавцеві терапевтично прийнятної кількості сполуки, яка має Формулу (I).

40 Ще один варіант здійснення стосується композицій для лікування захворювань, у процесі яких анти-апоптичні Bcl-2 білки експресуються, вказані композиції включають ексципієнт і терапевтично ефективну кількість сполуки, яка має Формулу (I).

Ще один варіант здійснення стосується способів лікування захворювання в пацієнта, у процесі яких експресуються анти-апоптичні Bcl-2 білки, при цьому вказані способи включають введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки, яка має Формулу (I).

45 Ще один варіант здійснення стосується композицій для лікування раку сечового міхура, раку головного мозку, раку молочної залози, раку кісткового мозку, цервікального раку, хронічного лімфоцитарного лейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфоми, лімфоїдних злоякісних захворювань Т-клітинного або В-клітинного походження, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, раку ротової порожнини, раку яєчника, недрібноклітинного раку легені, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легені або раку селезінки, при цьому вказані композиції включають ексципієнт і терапевтично ефективну кількість сполуки, яка має Формулу (I).

50 Ще один варіант здійснення стосується способів лікування раку сечового міхура, раку головного мозку, раку молочної залози, раку кісткового мозку, цервікального раку, хронічного лімфоцитарного лейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфоми, лімфоїдних злоякісних захворювань Т-клітинного або В-клітинного походження, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, раку ротової порожнини, раку яєчника, недрібноклітинного раку легені, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легені або раку селезінки в пацієнта, при цьому вказані способи
 55 включають введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки, яка має Формулу (I).
 60

Ще один варіант здійснення стосується композицій для лікування захворювань, у процесі яких експресуються анти-апоптичні Bcl-2 білки, при цьому вказані композиції включають ексципієнт і терапевтично ефективну кількість сполуки, яка має Формулу (I), і терапевтично ефективну кількість одного додаткового терапевтичного засобу або декількох додаткових

5 терапевтичних засобів.

Ще один варіант здійснення стосується способів лікування захворювання в пацієнта, у процесі якого експресуються анти-апоптичні Bcl-2 білки, при цьому вказані способи включають введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки, яка має Формулу (I), і терапевтично ефективної кількості одного додаткового терапевтичного засобу або декількох

10

Ще один варіант здійснення стосується композицій для лікування раку сечового міхура, раку головного мозку, раку молочної залози, раку кісткового мозку, цервікального раку, хронічного лімфоцитарного лейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфоми, лімфоїдних злоякісних захворювань Т-клітинного або В-клітинного походження, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, раку ротової порожнини, раку яєчника, недрібноклітинного раку легені, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легені або раку селезінки, при цьому вказані композиції включають ексципієнт і терапевтично ефективну кількість сполуки, яка має Формулу (I), і терапевтично ефективну кількість одного додаткового терапевтичного засобу або декількох додаткових

15

20

Ще один варіант здійснення стосується способів лікування раку сечового міхура, раку головного мозку, раку молочної залози, раку кісткового мозку, цервікального раку, хронічного лімфоцитарного лейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфоми, лімфоїдних злоякісних захворювань Т-клітинного або В-клітинного походження, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, раку ротової порожнини, раку яєчника, недрібноклітинного раку легені, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легені або раку селезінки в пацієнта, при цьому вказані способи включають введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки, яка має Формулу (I), і терапевтично ефективну кількість одного додаткового терапевтичного засобу або декількох

25

30

Метаболіти сполук, що мають Формулу (I), утворені в результаті *in vitro* або *in vivo* метаболічних процесів, також можуть бути корисними для лікування захворювань, пов'язаних з анти-апоптичними Bcl-2 білками.

Деякі сполуки-попередники, які можуть метаболізуватися *in vitro* або *in vivo* з утворенням сполуки, яка має Формулу (I), також можуть бути корисними для лікування захворювань, пов'язаних з експресією анти-апоптичних Bcl-2 білків.

35

Сполуки, що мають Формулу (I), можуть існувати у вигляді кислотно-адитивних солей, основно-адитивних солей або цвітер-іонів. Солі сполук одержують у процесі виділення або після очищення сполук. Кисотно-адитивні солі сполук являють собою такі солі, які утворені в результаті взаємодії сполук з кислотою. Наприклад, ацетатні, адипатні, альгінатні, бікарбонатні, цитратні, аспартатні, бензоатні, бензолсульфонатні, бісульфатні, бутиратні, камфоратні, камфорсульфонатні, диглюконатні, форміатні, фумаратні, гліцерофосфатні, глутаматні, гемісульфатні, гептаноатні, гексаноатні, гідрохлоридні, гідробромідні, гідройодидні, лактобіонатні, лактатні, малеатні, мезитиленсульфонатні, метансульфонатні, нафтиленсульфонатні, нікотинатні, оксалатні, памоатні, пектинатні, персульфатні, фосфатні, пікратні, пропіонатні, сукцинатні, тартратні, тіоціанатні, трихлорацетатні, трифторацетатні, паратолуолсульфонатні й ундеканоатні солі сполук передбачаються як охоплювані даним винаходом. Основно-адитивні солі сполук являють собою такі солі, які утворені в результаті взаємодії сполук з гідроксидом, карбонатом або бікарбонатом катіонів, таких як літію, натрію, калію, кальцію й магнію.

40

45

50

Сполуки, що мають формулу (I), можна вводити, наприклад, букальним, офтальмічним, пероральним, осмотичним, парентеральним (внутрішньом'язовим, інтраперитонеальним, інтратермальним, внутрішньовенним, підшкірним), ректальним, місцевим, черезшкірним або вагінальним шляхом.

55

Терапевтично ефективні кількості сполук, що мають Формулу (I), залежать від реципієнта, що приймає лікування, розладу, що підлягає лікуванню, і тяжкості цього розладу, від композиції, що містить сполуку, часу введення, шляху введення, тривалості лікування, активності сполуки, швидкості її виведення з організму й від того, використовують чи ні спільне введення іншого лікарського засобу. Кількість сполуки за даним винаходом, що має Формулу (I), використовувана для одержання композиції для щоденного введення пацієнту в разовій дозі або в дробових дозах, становить від близько 0,03 до близько 200 мг/кг маси тіла. Однодозові композиції містять вказані кількості або комбінацію їх дольних кількостей.

60

Сполуки, що мають Формулу (I), можна вводити з ексципієнтом або без ексципієнта. Ексципієнти включають, наприклад, інкапсулюючі речовини або добавки, такі як прискорювачі абсорбції, антиоксиданти, зв'язуючі, буфери, речовини покриттів, барвники, розріджувачі, розпушувачі, емульгатори, об'ємні наповнювачі, наповнювачі, віддушки, зволожувачі, мастильні речовини, ароматизатори, консерванти, пропеленти, агенти вивільнення, стерилізуючі речовини, підсолоджувачі, солюбілізуєчі речовини, змочувальні речовини і їх суміші.

Ексципієнти для одержання композицій, що включають сполуку, яка має Формулу (I), призначених для перорального введення у твердій лікарській формі, включають, наприклад, агар, альгінову кислоту, гідроксид алюмінію, бензиловий спирт, бензилбензоат, 1, 3-бутиленгліколь, карбомери, рицинову олію, целюлозу, ацетат целюлози, масло какао, кукурудзяний крохмаль, кукурудзяну олію, олію насіння бавовнику, крос-повідон, дигліцериди, етанол, етилцелюлозу, етиллаурат, етилолеат, складні ефіри жирних кислот, желатин, олію із проростків насіння, глюкозу, гліцерин, олію земляного горіха, гідроксипропілметилцелюлозу, ізопропанол, ізотонічний сольовий розчин, лактозу, гідроксид магнію, стеарат магнію, солод, маніт, моногліцериди, оливкову олію, арахісову олію, калійфосфатні солі, картопляний крохмаль, повідон, пропіленгліколь, розчин Рінгера, сафлорову олію, кунжутну олію, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, натрійфосфатні солі, лаурилсульфат натрію, натрійсорбіт, соєву олію, стеаринові кислоти, стеарилфумарат, сахарозу, поверхнево-активні речовини, тальк, трагакант, тетрагідрофурфуриловий спирт, тригліцериди, воду і їх суміші. Ексципієнти для одержання композицій, що включають сполуку, яка має Формулу (I), призначених для введення офтальмічним або пероральним шляхом, у рідких лікарських формах включають, наприклад, 1, 3-бутиленгліколь, рицинову олію, кукурудзяну олію, олію насіння бавовнику, етанол, складні ефіри жирних кислот сорбітану, олію із проростків насіння, олію земляного горіха, гліцерин, ізопропанол, оливкову олію, поліетиленгліколі, пропіленгліколь, кунжутну олію, воду і їх суміші. Ексципієнти для одержання композицій, що включають сполуку, яка має Формулу (I), які можна вводити осмотичним шляхом, включають, наприклад, хлорфторвуглеводні, етанол, воду і їх суміші. Ексципієнти для одержання композицій, що включають сполуку, яка має Формулу (I), які можна вводити парентерально, включають, наприклад, 1, 3-бутандіол, рицинову олію, кукурудзяну олію, олію насіння бавовнику, декстрозу, олію із проростків насіння, олію земляного горіха, ліпосоми, олеїнову кислоту, оливкову олію, арахісову олію, розчин Рінгера, сафлорову олію, кунжутну олію, соєву олію, U.S.P. або ізотонічний розчин хлориду натрію, воду і їх суміші. Ексципієнти для одержання композицій, що включають сполуку, яка має Формулу (I), які можна вводити ректальним або вагінальним шляхом, включають, наприклад, масло какао, поліетиленгліколь, віск і їх суміші.

Очікують, що сполуки, які мають Формулу (I), будуть корисними при застосуванні з алкілюючими засобами, інгібіторами ангіогенезу, антитілами, антиметаболітами, антимітотичними засобами, антипроліферативними засобами, протівірусними засобами, інгібіторами кнази аутофагії, іншими промоторами апоптозу (наприклад, Bcl-xL, Bcl-w і Bfl-1) інгібіторами, активаторами шляху рецепторів апоптозу, інгібіторами кінази Bcr-Abl, BITE (Bi-специфічний T-клітинний включаючий механізм) антитіла, кон'югатами антитіло-лікарський засіб, модифікаторами біологічної відповіді, інгібіторами циклін-залежної кінази, інгібіторами клітинного циклу, інгібіторами циклооксигенази-2, DVD, інгібіторами рецепторів гомолога лейкозного вірусного онкогена (ErbB2), інгібіторами факторів росту, інгібіторами білка теплового шоку (HSP)-90, інгібіторами гістондеацетилази (HDAC), гормональною терапією, імунологічними засобами, інгібіторами інгібіторів білків апоптозу (IAP), інтеркалюючими антибіотиками, інгібіторами кінази, інгібіторами кінезину, інгібіторами Jak2, інгібіторами мішені рапаміцину в ссавців, мікроРНК, інгібіторами мітоген-активованої регульованої позаклітинним сигналом кінази, полівалентними зв'язувальними білками, нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (НСПЗЛЗ), інгібіторами полі-АДФ (аденозин дифосфат)-рабоза-полімерази (PARP), хіміотерапевтичними засобами на основі платини, інгібіторами ролю-подібної кінази (Plk), інгібіторами фосфоінозитид-3 кінази (PI3K), інгібіторами протеасоми, пуриновими аналогами, піримідиновими аналогами, інгібіторами тирозинової кінази рецепторів, ретиноїдними/дельтоїдними рослинними алкалоїдами, малими інгібіторними рибонуклеїновими кислотами (siRNAs), інгібіторами топоізомерази, інгібіторами убіхітиніліази й подібними, а також у комбінації з одним або декількома такими засобами.

BITE антитіла являють собою бі-специфічні антитіла, які направляють Т-клітини на атаку ракових клітин шляхом одночасного зв'язування таких двох клітин. Т-клітина потім атакує мішеневу ракову клітину. Приклади BITE антитіл включають адекватумаб (Micromet MT201), блінатумомаб (Micromet MT103) і подібні. Не обмежуючись теорією, один з механізмів, відповідно до якого Т-клітини викликають апоптоз мішеневої ракової клітини, являють собою екзоцитоз цитолітичних грануло-компонентів, які ослаблюють індукцію апоптозу як за допомогою перфोरину, так і гранзиму В. Ці дані говорять про те, що інгібування Bcl-2 може

підсилити цитотоксичні ефекти, які викликаються Т-Клітинами при прицільній дії на ракові клітини (V.R. Sutton, D.L. Vaux і J.A. Trapani, J. of Immunology 1997, 158 (12), 5783).

SiРНК являють собою молекули, що містять ендogenous РНК основи або хімічно модифіковані нуклеотиди. Модифікації не усувають клітинну активність, а скоріше надають підвищену стабільність і/або підвищену клітинну активність. Приклади хімічних модифікацій включають фосфорогіатні групи, 2'-дезоксинуклеотид, 2'-ОСН₃-вмісні рибонуклеотиди, 2'-F-рибонуклеотиди, 2'-метоксіетилрибонуклеотиди, їхні комбінації й подібні. siРНК можуть мати різну довжину (наприклад, 10-200 п. н.) і структури (наприклад, "шпильки", одно-/дволанцюжкові, петлі, "ники"/гепи, помилкові спарювання(основ)) і процесуються в клітинах, забезпечуючи активний генний слайсинг. Дволанцюжкова siРНК (dsРНК) може містити однакову кількість нуклеотидів у кожному ланцюзі (тупі кінці) або асиметричні (виступаючі) кінці. Виступаючий кінець із 1-2 нуклеотидів може бути присутнім у смислового і/або антисмислового ланцюзі, а також бути присутнім на 5'- і/або 3'-кінцях даного ланцюга. Наприклад, було показано, що siРНК, націлені на Mcl-1, підсилюють 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'-біфеніл)-2-ил)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід) у декілька пухлинних клітинних ліній (Tse et. al, Cancer Research 2008, 68(9), 3421 і вказані в цьому документі посилання).

Полівалентні зв'язувальні білки являють собою зв'язувальні білки, що включають два або більше сайтів зв'язування антигену. Полівалентні зв'язувальні білки сконструйовані таким чином, що вони містять три або більше сайтів зв'язування і, як правило, являють собою антитіла неприродного походження. Термін "полівалентні зв'язувальні білки" означає зв'язувальні білки, здатні до зв'язування двох або більше споріднених або неспоріднених мішеней. Зв'язувальні білки із двома варіабельними доменами (DVD) являють собою чотиривалентні або полівалентні зв'язувальні білки, що включають два або більше сайтів зв'язування антигену. Такі 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 включають два DVD поліпептиди важкого ланцюга й два DVD поліпептиди легкого ланцюга позначають як DVD Ig's. Кожна половина DVD Ig включає DVD поліпептид важкого ланцюга, DVD поліпептид легкого ланцюга й два сайти зв'язування антигену. Кожний сайт зв'язування включає варіабельний домен важкого ланцюга й варіабельний домен легкого ланцюга й у цілому 6 CDR, залучених у зв'язування антигену, на сайт зв'язування антигену.

Алкілюючі засоби включають алптретамін, AMD-473, AP-5280, апазиквон, бендамустин, бросталіцин, бусульфан, карбоксон, кармустин (BCNU), хлорамбуцил, CLORETAZINE® (ларомустин, VNP 40101M), циклофосфамід, декарбазин, естрамустин, фотемустин, глужофосфамід, іфосфамід, KW-2170, ломустин (CCNU), мафосфамід, мелфалан, мітобронітол, мітолактол, німустин, азотний іприт N-оксид, ранімустин, темозоломід, тіотепа, TREANDA® (бендамустин), треосульфат, рофосфамід і подібні.

Інгібітори ангіогенезу включають ендотеліально-специфічні інгібітори тирозинових кіназ рецепторів (Tie-2), інгібітори рецептора епідермального фактора росту (EGFR), інгібітори рецептора інсуліноподібного фактора росту-2 (IGFR-2), інгібітори металопротеїнази матрикса-2 (MMP-2), інгібітори металопротеїнази матрикса-9 (MMP-9), інгібітори рецептора тромбоцитарного фактора росту (PDGFR), аналоги тромбоспондину, інгібітори тирозинових кіназ рецепторів ендотеліального фактора росту (VEGFR) і подібні.

Антиметаболіти включають ALIMTA® (преметрексед динатрій, LY231514, MTA), 5-азацитидин, XELODA® (капецитабін), кармофур, LEUSTAT® (кладрибін), клофарабін, цитарабін, цитарабін оксифосфат, цитозин арабінозид, децитабін, дефероксамін, доксифлуридин, ефлорнітин, EICAR (5-етиніл-1-β-D-рибофуранозилімідазол-4-карбоксамід), еноцитабін, етнілцитидин, флударабін, 5-фторурацил окремо або в комбінації з лейковорином, GEMZAR® (гемцитабін), гідроксисечовину, ALKERAN® (мелфалан), меркаптопурин, 6-меркаптопурин рибозид, метотрексат, мікофенолову кислоту, неларабін, нолатрексед, оксифосфат, пелітрексол, пентостатин, ралитрексед, Рибавірин, триапін, триметрексед, S-1, тіазофуридин, тегафур, TS-1, відарабін, UFT і подібні.

Противірусні засоби включають ритонавір, гідроксихлорквін і подібні.

Інгібітори кінази аутоа включають АВТ-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, Aurora А-специфічні інгібітори кінази, Аутоа В-специфічні інгібітори кінази й інгібітори кінази pan-auroa і подібні.

Інгібітори Bcl-2 білка включають AT-101 ((-)-госипол), GENASENSE® (G3139 або облімерсен (Bcl-2-таргетуючий антисмисловий олігонуклеотид)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-хлор(1,1'-

біфеніл)-2-ил)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-

5 ((трифторметил)сульфоніл)бензолсульфонамід (ABT-263), GX-070 (обатоклак) і подібні.

Інгібітори Bcr-Abl кінази включають DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (іматиніб) і подібні.

Інгібітори CDK включають AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, флавопіридол, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, селицикліб (CYC-202, R-росковітин), ZK-304709 і подібні.

Інгібітори COX-2 включають ABT-963, ARCOXIA® (еторикоксиб), BEXTRA® (валдекоксиб), BMS347070, CELEBREX® (целекоксиб), COX-189 (луміракоксиб), CT-3, DERAMAXX® (деракоксиб), JTE-522, 4-метил-2-(3,4-диметилфеніл)-1-(4-сульфамойлфеніл-1H-піррол), MK-663 (еторикоксиб), NS-398, парекоксиб, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (рофекоксиб) і подібні.

Інгібітори EGFR включають ABX-EGF, анти-EGFR імуноліпосоми, EGF-вакцину, EMD-7200, ERBITUX® (цетуксимаб), HR3, IgA антитіла, IRESSA® (гефитиніб), TARCEVA® (ерлотиніб або OSI-774), TP-38, EGFR гібридний білок, TYKERB® (лапатиніб) і подібні.

Інгібітори ErbB2 рецептора включають CP-724-714, CI-1033 (канертиніб), HERCEPTIN® (трастузумаб), TYKERB® (лапатиніб), OMNITARG® (2C4, петузумаб), TAK-165, GW-572016 (іонафарніб), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (HER2 вакцина), APC-8024 (HER-2 вакцина), анти-HER/2neu біспецифічне антитіло, B7.her2IgG3, AS HER2 трифункціональні біспецифічні антитіла, mAB AR-209, mAB 2B-1 і подібні.

Інгібітори гістондеацетилази включають депсипептид, LAQ-824, MS-275, трапоксин, 25 субероїланілід гідроксамову кислоту (SAHA), TSA, валпроєву кислоту й подібні.

Інгібітори HSP-90 включають 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, гелданаміцин, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (людське рекомбінантне антитіло до HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, радицикол, SNX-2112, STA-9090 VER49009 і подібні.

Інгібітори інгібіторів білків апоптозу включають HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, 30 LBW-242 і подібні.

Кон'югати антитіло-лікарський засіб 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 подібні.

Активатори шляху рецептора апоптозу включають TRAIL, антитіла або інші засоби, які 35 прицільно спрямовані на TRAIL або рецептори апоптозу (наприклад, DR4 і DR5), такі як Апомаб, конатумаб, ETR2-ST01, GDC0145 (лексатумумаб), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 і трастузумаб.

Інгібітори кінезину включають інгібітори Eg5, такі як AZD4877, ARRY-520; інгібітори CENPE, такі як GSK923295A, і подібні.

Інгібітори JAK-2 включають CEP-701 (лезауртиніб), XL019 і INCB018424 і подібні.

Інгібітори MEK включають ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 і подібні.

Інгібітори mTOR включають AP-23573, CCI-779, еверолімус, RAD-001, рапаміцин, темсиролімус, АТФ-конкурентні інгібітори TORC1/TORC2, включаючи PI-103, PP242, PP30, Торин 1 і подібні.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби 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 подібні.

Інгібітори PDGFR включають C-451, CP-673, CP-868596 і подібні.

Хіміотерапевтичні засоби на основі платини включають цисплатин, ELOXATIN® (оксалиплатин) ептаплатин, лобаплатин, недаплатин, PARAPLATIN® (карбоплатин), сатраплатин, пікоплатин і подібні.

Інгібітори Polo-подібної кінази включають BI-2536 і подібні.

Інгібітори фосфоінозитид-3 кінази (PI3K) включають вортманін, LY294002, XL-147, CAL-120, 55 ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 і подібні.

Аналоги тромбоспондину включають ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 і подібні.

Інгібітори VEGFR включають AVASTIN® (бевацизумаб), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (рибозим, який інгібує ангиогенез (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) і Chiron, (Emeryville, CA)), акситиніб (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (пераптаміб), NEXAVAR® (сорафеніб, BAY43-9006), пазопаніб (GW-786034), ваталаніб (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (сунітиніб, SU-11248), VEGF пастку, ZACTIMA™ (вандетаніб, ZD-6474) і подібні.

Антибіотики включають інтеркалюючі антибіотики акларубіцин, актиноміцин D, амрубіцин, аннаміцин, адриаміцин, BLENOXANE® (блеоміцин), даунорубіцин, CAELYX® або MYOCET® (ліпосомальний доксорубіцин), елсамітруцин, епірбуцин, гларбуїцин, ZAVEDOS® (ідарубіцин), мітоміцин C, неморубіцин, неокарциностантин, пепломіцин, пірарубіцин, ребекаміцин, стимуламер, стрептозоцин, VALSTAR® (валрубіцин), зиностантин і подібні.

Інгібітори топоізомерази включають акларубіцин, 9-амінокамптотецин, амонафід, амсакрин, бекатекарин, белотекан, BN-80915, CAMPTOSAR® (іринотекан гідрохлорид), камптотецин, CARDIOXANE® (декстразоксин), дифломотекан, едотекарин, ELLENCE® або PHARMORUBICIN® (епірубіцин), етопозид, екзатекан, 10-гідроксикамптотецин, гіматекан, луртотекан, мітоксантрон, оратекан, пірарбуцин, піксантрон, рубітекан, собузоксан, SN-38, тафлупозид, топотекан і подібні.

Антитіла включають AVASTIN® (бевацизумаб), CD40-специфічні антитіла, chTNT-1/B, денозумаб, ERBITUX® (цетуксимаб), HUMAX-CD4® (занолимумаб), IGF1R-специфічні антитіла, лінтузумаб, PANOREX® (едреколомаб), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (ритуксимаб), тицилімумаб, трастузумаб, CD20 антитіла типу I і II і подібні.

Гормональні терапії включають ARIMIDEX® (анастрозол), AROMASIN® (екземестан), 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® (доксеркалциферол), RENAGEL® (севеламер карбонат), лазофоксифен, леупролід ацетат, MEGACE® (мегестрол), MIFEPREX® (міфепристон), NILANDRON™ (нілутамід), NOLVADEX® (тамоксифен цитрат), PLENAXIS™ (абарелікс), преднізон, PROPECIA® (фінастерид), рилостан, SUPREFACT® (бусерелін), TRELSTAR® (рилізінг-фактор лютеїнізуючого гормону (LHRH)), VANTAS® (Гістрелін імплант), VETORYL® (трилостан або модростан), ZOLADEX® (фосрелін, госерелін) і подібні.

Дельтоїди і ретиноїди включають сеокальцитол (EB1089, CB1093), лексакальцитрол (KH1060), фенретидин, PANRETIN® (аліретиноїн), ATRAGEN® (ліпосомальний третиноїн), TARGRETIN® (бексаротен), LGD-1550 і подібні.

Інгібітори PARP включають ABT-888 (веліпариб), олапариб, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 і подібні.

Рослинні алкалоїди включають, але не обмежуються цим, вінкристин, вінбластин, віндезин, вінорелбін і подібні.

Інгібітори протеасоми включають VELCADE® (бортезоміб), MG132, NPI-0052, PR-171 і подібні.

Приклади імунологічних засобів включають інтерферони й інші імунозміцнювальні засоби. Інтерферони включають інтерферон альфа, інтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2b, інтерферон бета, інтерферон гамма-1а, ACTIMMUNE® (інтерферон гамма-1b) або інтерферон гамма-n1, їх комбінації й подібні. Інші засоби включають ALFAFERONE®, (IFN-α), BAM-002 (окиснений глутатіон), BEROMUN® (тазонермін), BEXXAR® (тоситумомаб), CAMPATH® (алемтузумаб), CTLA4 (цитотоксичний лімфоцитний антиген 4), декарбазин, денілейкін, епратузумаб, GRANOCYTE® (ленограстим), лентинан, лейкоцитарний альфа інтерферон, іміквімод, MDX-010 (анти-CTLA-4), вакцину проти меланоми, мітумомаб, молграмостим, MYLOTARG™ (гемтузумаб озогаміцин), NEUPOGEN® (філграстим), OncoVAC-CL, OVAREX® (ореговомаб), пемтумомаб (Y-muHMF1), PROVENGE® (сипулейцел-Т), саргарамостим, сизофілан, тецелейкін, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), убенімекс, VIRULIZIN® (імунотерапевтичний засіб, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (специфічна речовина з Maruyama (SSM)), WF-10 (тетрахлордекаоксид (TCDO)), PROLEUKIN® (альдеслейкін), ZADAXIN® (тималфасин), ZENAPAX® (даклізумаб), ZEVALIN® (90Y-ібритумомаб тіуксетан) і подібні.

Модифікатори біологічної відповіді являють собою засоби, які модифікують захисні механізми живих організмів або біологічні відповіді, такі як виживання, ріст або диференціацію клітин тканини, направляючи їх на набуття протипухлинної активності, і включають крестин, лентинан, сизофілан, піцибаніл PF-3512676 (Cpg-8954), убенімекс і подібні.

Піримідинові аналоги включають цитарабін (ара С або Арабінозид С), цитозин арабінозид, доксифлуридин, FLUDARA® (флударабін), 5-FU (5-фторурацил), флоксуридин, GEMZAR® (гемцитабін), TOMUDEX® (ратитрексед), TROXATYL™ (триацетилуридин троксацитабін) і подібні.

Пуринові аналоги включають LANVIS® (тіогуанин) і PURI-NETHOL® (меркаптопурин).

Антимітотичні засоби включають бетабулін, епотилон D (KOS-862), N-(2-((4-гідроксифеніл)аміно)піридин-3-іл)-4-метоксибензолсульфонамід, іксабепилон (BMS 247550), паклітаксел, TAXOTERE® (доцетаксел), PNU100940 (109881), патупілон, XRP-9881 (ларотаксел), вінфлунін, ZK-EPO (синтетичний епотилон) і подібні.

Інгібітори убіхітинілігази включають інгібітори MDM2, такі як нутлінс, інгібітори NEDD8, такі як MLN4924 і подібні.

Сполуки за даним винаходом також можна використовувати як радіосенсибілізатори, які підсилюють ефективність променевої терапії. Приклади променевої терапії включають променеву терапію із зовнішнім променем, телетерапію, брахітерапію й променеву терапію з використанням герметизованого й негерметизованого джерел й подібні.

Крім того, сполуки, що мають Формулу (I), можна використовувати в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами, такими як ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (інгібітор фарнезилтрансферази), ADVEXIN® (Ad5CMV-p53 вакцина), ALTOCOR® або MEVACOR® (ловастатин), AMPLIGEN® (полі І:полі C12U, синтетична РНК), APTOSYN® (екзисулід), AREDIA® (памідронова кислота), арглабін, L-аспарагіназа, атаместан (1-метил-3,17-діон-андроста-1,4-дієн), AVAGE® (тазаротен), AVE-8062 (похідне комбреастатину) BEC2 (мітумомаб), кахектин або кахексин (фактор некрозу пухлини), канваксин (вакцина), CEAVAC® (протиракова вакцина), CELEUK® (целмолейкін), CEPLENE® (гістамін дигідрохлорид), CERVARIX® (вакцина проти папіломавірусу людини), CHOP® (C: CYTOKCAN® (циклофосфамід); H: АДРІАМІЦИН® (гідроксидоксорибін); O: Вінкрисдин (ONCOVIN®); P: преднізон), CYPAT™ (ципротерон ацетат), комбреастатин A4P, DAB(389)EGF (каталітичний і транслокаційний домени дифтерійного токсину, конденсовані через His-Ala лінкер з людським епідермальним фактором росту) або TransMID-107R™ (дифтерійні токсини), дакарбазин, дактиноміцин, 5,6-диметилксантенон-4-оцтова кислота (DMXAA), еніпурацил, EVIZON™ (скваламін лактат), DIMERICINE® (T4N5 ліпосомний лосьйон), дискодермолід, DX-8951f (екзатекан мезилат), ензастаурин, EPO906 (епітилон B), GARDASIL® (квадривалентна рекомбінантна вакцина проти папіломавірусу людини (Типи 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (гангліозидна кон'югатна вакцина), GVAX® (вакцина проти раку передміхурової залози), галофугінон, гістерелін, гідроксикарбамід, ібадроновна кислота, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (цинтредекин бесудотокс), IL-13-pseudomonas екзотоксин, інтерферон-α, інтерферон-γ, JUNOVAN™ або МЕРАСТ™ (міфамартид), лонафарніб, 5,10-метилентетрагідрофолат, мілтефосин (гексадецилфосфохолін), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (триметрексат глюкуронат), NIPENT® (пентостатин), ONCONASE® (фермент рибонуклеаза), ONCOPHAGE® (вакцина для лікування меланому), ONCOVAX® (IL-2 Вакцина), ORATHECIN™ (рубітекан), OSIDEM® (клітинний лікарський засіб на основі антитіл), OVAREX® Mab (мишаче моноклональне антитіло), паклітаксел, PANDIMEX™ (агліконові сапоніни з женьшеню, що включають 20(S)протопанаксادیол (aPPD) і 20(S) протопанаксатриол (aPPT)), панітумаб, PANVAC®-VF (протиракова вакцина, яка проходить клінічне випробування), пегаспаргаза, PEG Інтерферон А, феноксодіол, прокарбазин, ребимастат, REMOVAB® (катумаксомаб), REVLIMID® (леналідомід), RSR13 (ефапроксирал), SOMATULINE® LA (лантреотид), SORIATANE® (ацитретин), стауроспорин (Streptomyces staurospores), талабостат (PT100), TARGRETIN® (бексаротен), TAXOPREXIN® (DHA-паклітаксел), TELCYTA® (канфосфамід, TLK286), теміліфен, TEMODAR® (темозоломід), тесміліфен, талідомід, THERATOPE® (STn-KLH), тимітак (2-аміно-3,4-дигідро-6-метил-4-оксо-5-(4-піридилтіо)хіназолін дигідрохлорид), TNFERADE™ (аденовектор: носій ДНК, що містить ген для фактора некрозу пухлини-α), TRACLEER® або ZAVESCA® (босентан), третіонін (Ретин-А), тетрандрин, TRISENOX® (триоксид миш'яку), VIRULIZIN®, україн (похідне алкалоїдів із чистотілу), вітаксин (анти-альфа проти бета3 антитіло), XCYTRIN® (мотексафин гадоліній), XINLAY™ (атрасентан), XYOTAX™ (паклітаксел поліглумекс), YONDELIS® (трабактедин), ZD-6126, ZINECARD® дексразоксан), ZOMETA® (золендроновна кислота), зорубіцин і подібні.

Дані

Визначення корисності сполук, що мають Формулу (I), як зв'язуючі і інгібітори анти-апоптичних Bcl-2 білків здійснювали з використанням аналізу перенесення резонансної енергії флуоресценції з розділенням по часу (TR-FRET). Tb-анти-GST антитіло купували в компанії Invitrogen (Catalog No. PV4216).

Синтез зонда

Усі реагенти використовували в тому вигляді, як вони були отримані від постачальника, якщо не вказане інше. Реагенти для пептидного синтезу, включаючи діізопропілетиламін (DIEA), дихлорметан (DCM), N-метилпіролідон (NMP), гексафторфосфат 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуранію (HBTU), N-гідроксибензотриазол (HOBt) і піперидин, одержували від компанії Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA, або від American Bioanalytical, Natick, MA. Попередньо навантажені 9-флуоренілметилоксихарбоніл (Fmoc) амінокислотою картриджі (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 ABI або

Anaspec, San Jose, CA. Смоли для пептидного синтезу (Fmoc-Rink амід MBHA смола) і Fmoc-Lys(Mtt)-ОН одержували від компанії Novabiochem, San Diego, CA. 6-Карбоксифлуоресцеїнсукцинімідоловий ефір у вигляді єдиного ізомеру (6-FAM-NHS) одержували від компанії Anaspec. Трифтороцтову кислоту (TFA) одержували від компанії Oakwood Products, West Columbia, SC. Тіоанізол, фенол, триізопропілсилан (TIS), 3,6-діокса-1,8-октандітіол (DODT) і ізопропанол одержували від компанії Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. Мас-спектри, отримані методом лазерної десорбційної іонізації з використанням матриці (MALDI-MS), записували на Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS). Мас-спектри, отримані з використанням електророзпилення (ESI-MS), записували на Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) як у режимі позитивних, так і негативних іонів.

Загальна процедура для твердофазного пептидного синтезу (SPPS)

Пептиди синтезували з використанням максимум 250 мкмоль попередньо навантаженої смоли Ванга/посудина на ABI 433A пептидном синтезаторі з використанням 250 мкмоль масштабу Fastmoc™ циклів зв'язування. Попередньо навантажені картриджі, що містять 1 ммоль стандартних Fmoc-амінокислот, за винятком положення приєднання флуорофору, де 1 ммоль Fmoc-Lys(Mtt)-ОН завантажували в картридж, використовували з моніторингом зворотного зв'язку по провідності. N-кінцеве ацетилювання здійснювали з використанням 1 ммоль оцтової кислоти в картриджі в стандартних умовах зв'язування.

Видалення 4-Метилтритулу (Mtt) з лізину

Смоли із синтезатора промивали три рази за допомогою DCM і зберігали у вологому стані. 150 мл 95:4:1 дихлорметану:триізопропілсилану:трифтороцтової кислоти пропускали через шар смоли протягом 30 хвилин. Суміш ставала темно-жовтою, потім колір змінювався до блідо-жовтого. 100 мл DMF пропускали через шар протягом 15 хвилин. Смоли потім промивали три рази за допомогою DMF і фільтрували. Нінгідринові аналізи показали сильний сигнал для первинного аміну.

Мічення смоли 6-карбоксифлуоресцеїном-NHS (6-FAM-NHS)

Смоли обробляли 2 еквівалентами 6-FAM-NHS в 1 % DIEA/DMF і перемішували або струшували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Після цього смоли висушували, промивали три рази за допомогою DMF, три рази за допомогою (1× DCM і 1× метанол) і сушили з одержанням жовтогарячої смоли, яка за даними нінгідринового аналізу була негативною.

Загальна процедура для відщеплення й видалення захисту у зв'язаного зі смолою пептиду

Пептиди відщеплювали від смоли шляхом струшування протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища в розщеплювальному коктейлі, який складається 80 % TFA, 5 % води, 5 % тіоанізолу, 5 % фенолу, 2,5 % TIS і 2,5 % EDT (1 мл/0,1 г смоли). Смоли видаляли шляхом фільтрування й промивання два рази за допомогою TFA. TFA випарювали з фільтратів і продукт осаджували простим ефіром (10 мл/0,1 г смоли), виділяли центрифугуванням, промивали два рази простим ефіром (10 мл/0,1 г смоли) і сушили з одержанням неочищеного пептиду.

Загальна процедура для очищення пептидів

Неочищені пептиди очищали на системі Gilson для препаративної ВЕРХ із використанням програми аналізу Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) на колонці з радіальним стисненням, що включає два 25 × 100 мм сегменти з набиванням Delta-Pak™ C18 15 мкм частинками з розміром пор 100 Å і елюювали одним зі способів з використанням градієнта, вказаних нижче. Один - два мілілітри неочищеного пептидного розчину (10 мг/мл в 90 % DMSO/вода) очищали розраховуючи на пробу, яка вводиться. Піки, що містять продукт(продукти) з кожного дослідження, об'єднували й ліофілізували. Усі цикли препаративного очищення здійснювали при швидкості 20 мл/хв із використанням як елюентів буфера А: 0,1 % TFA-вода й буфера В: ацетонітрил.

Загальна процедура для аналітичної ВЕРХ

Аналітичну ВЕРХ здійснювали на системі серії Hewlett-Packard 1200 з детектором на діодній матриці й детектором флуоресценції Hewlett-Packard 1046A з використанням програми ВЕРХ 3D Chemstation версія A.03.04 (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA) на 4,6 × 250 мм YMC колонці з набиванням ODS-AQ 5 мкм частинками з розміром пор 120 Å і елюювали одним зі способів з використанням градієнта, вказаних нижче, після попереднього врівноважування до вихідних умов протягом 7 хвилин. Елюенти являли собою буфер А: 0,1 % TFA-вода й буфер В: ацетонітрил. Швидкість потоку для всіх градієнтів була 1 мл/хв.

F-Вак: Пептидний зонд Ацетил-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO: 2) INR-NH₂

Fmoc-Rink амідну MBHA смоли подовжували з використанням загальної процедури пептидного синтезу з одержанням захищеного зв'язаного зі смолою пептиду (1,020 г). Mtt групу видаляли, мітили за допомогою 6-FAM-NHS і здійснювали відщеплення й видалення захисту, як описано вище в даній заявці, з одержанням неочищеного продукту у вигляді жовтогарячої

твердої речовини (0,37 г). Цей продукт очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ. Фракції основного піка випробовували методом аналітичної ОФ-ВЕРХ і чисті фракції виділяли й ліофілізували, при цьому основний пік давав вказану в заголовку сполуку (0,0802 г) у вигляді жовтої твердої речовини; MALDI-MS $m/z=2137,1$ $[(M+H)^+]$.

5 Альтернативний синтез пептидного зонда F-Bak: Ацетил-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO:2)INR-NH₂

Складання захищеного пептиду здійснювали з використанням 0,25 ммоль Fmoc-Rink амідної MBHA смоли (Novabiochem) на автоматичному пептидному синтезаторі Applied Biosystems 433A з використанням циклів зв'язування Fastmoc™, використовуючи попередньо навантажені картриджі з 1 ммоль амінокислоти, за винятком флуоресцеїн(6-FAM)-міченого лізину, де в картридж відважували 1 ммоль Fmoc-Lys(4-метилтретил). N-кінцеву ацетильну групу включали шляхом завантаження 1 ммоль оцтової кислоти в картридж і зв'язування, як описано вище в даній заявці. Селективне видалення 4-метилтретильної групи здійснювали з використанням розчину 95:4:1 DCM:TIS:TFA (об./об./об.), який пропускали через смолу протягом 15 хвилин, з наступним гасінням потоком диметилформаміду. Окремий ізомер 6-карбоксифлуоресцеїн-NHS піддавали взаємодії з лізиновим бічним ланцюгом в 1 % DIEA в DMF і завершення реакції підтверджували за допомогою нінгідринного аналізу. Пептид відщеплювали від смоли й видаляли захист бічних ланцюгів шляхом обробки сумішшю 80:5:5:5:2,5:2,5 TFA/вода/фенол/тіоанізол/триізопропілсилан:3,6-діокса-1,8-октандіол (об./об./об./об./об./об.) і неочищений пептид виділяли шляхом осадження діетиловим ефіром. Неочищений пептид очищали обернено-фазовою високоефективною рідинною хроматографією і його чистоту й ідентичність підтверджували аналітичною обернено-фазовою високоефективною рідинною хроматографією й лазерною десорбційною мас-спектрометрією з використанням матриці ($m/z=2137,1$ $[(M+H)^+]$).

25 Аналіз перенесення резонансної енергії флуоресценції з розділенням по часу (TR-FRET)

Здійснювали серійні розведення репрезентативних сполук у диметилсульфоксиді (DMSO), починаючи з 50 мкМ (2× вихідна концентрація; 10 % DMSO), і 10 мкл переносили в 384-ямковий планшет. Потім 10 мкл суміші білок/зонд/антитіло додавали в кожну ямку при кінцевих концентраціях, вказаних у Таблиці 1. Зразки потім змішували на струшувальному пристрої протягом 1 хвилини і інкубували ще протягом 3 годин при кімнатній температурі. Для кожного аналізу кожний аналітичний планшет включав зонд/антитіло і білок/зонд/антитіло як негативний й позитивний контролю, відповідно. Флуоресценцію вимірювали на пристрої Envision (Perkin Elmer) з використанням фільтра довжини хвилі збудження 340/35 нм і фільтрів довжини хвилі випромінювання 520/525 (F-Bak пептид) і 495/510 нм (Tb-мічене анти-Гістидинове антитіло). Константи дисоціації (K_i) представлені нижче в Таблиці 2, і їх 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 1

Білок, зонд і антитіло, які використовуються для TR-FRET аналізу

Білок	Зонд	Білок (нМ)	Зонд (нМ)	Антитіло	Антитіло (нМ)
GST-Bcl-2	F-Bak Пептид Зонд Ацетил-(SEQ ID NO: 1 GQVGRQLAIIGDK(6-FAM) SEQ ID NO: 2 INR-амід)	1	100	Tb-анти-GST	1

6-FAM=6-карбоксифлуоресцеїн; Tb = тербій; GST = глутатіон S-трансфераза

40 Зразки потім змішували на струшувальному пристрої протягом 1 хвилини й інкубували ще протягом 3 годин при кімнатній температурі. Для кожного аналізу кожний аналітичний планшет включав зонд/антитіло й білок/зонд/антитіло як негативний й позитивний контролю, відповідно. Флуоресценцію вимірювали на пристрої Envision (Perkin Elmer) з використанням фільтра довжини хвилі збудження 340/35 нм і фільтрів довжини хвилі випромінювання 520/525 (F-Bak пептид) і 495/510 нм (Tb-мічене анти-Гістидинове антитіло).

45 Константи інгібування (K_i) для сполук відповідно до даного винаходу представлені нижче в Таблиці 2. Коли K_i для сполуки представлена у вигляді “<” (менше ніж) деякого цифрового значення, це означає, що значення спорідненості до зв'язування (наприклад, для Bcl-2) менше ніж межа детекції використовуюваного 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

TR-FRET аналіз зв'язування Bcl-2, K_i (мкМ)

Приклад №	K_i	Приклад №	K_i
1	0,000225	203	<0,000010
2	<0,000010	204	<0,000010
3	0,000013	205	<0,000010
4	<0,000010	206	0,000036
5	<0,000010	207	0,00003
6	0,000018	208	0,000104
7	0,00492	209	<0,000010
8	0,000153	210	0,000011
9	<0,000010	211	0,000058
10	<0,000010	212	0,0001330
11	0,000016	213	<0,000010
12	<0,000010	214	<0,000010
13	<0,000010	215	<0,000010
14	0,002798	216	<0,000010
15	<0,000010	217	<0,000010
16	0,000219	218	0,000013
17	0,00009	219	0,001192
18	0,000017	220	0,000988
19	0,000226	221	0,000049
20	0,000181	222	0,000938
21	0,000912	223	0,000053
22	0,000291	224	<0,000010
23	0,000083	225	0,000196
24	<0,000010	226	0,000139
25	<0,000010	227	<0,000010
26	0,000011	228	0,026761
27	0,000134	229	0,002109
28	<0,000010	230	0,000031
29	<0,000010	231	0,000770
30	<0,000010	232	0,001631
31	<0,000010	233	0,001654
32	<0,000010	234	0,000115
33	<0,000010	235	0,000023
34	0,00001	236	0,000033
35	<0,000010	237	0,000024
36	0,000017	238	<0,000010
37	<0,000010	239	0,000026
38	0,0003	240	<0,000010
39	0,000012	241	<0,000010
40	<0,000010	242	0,000057
41	<0,000010	243	0,000546
42	0,000439	244	0,000281
43	0,000012	245	0,000015
44	<0,000010	246	0,000144
45	<0,000010	247	0,000019
46	0,000935	248	0,000029
47	<0,000010	250	0,000412
48	<0,000010	251	0,000571
49	0,000074	252	<0,000010
50	0,000021	253	0,000052
51	<0,000010	254	<0,000010
52	0,000114	255	<0,000010
53	<0,000010	256	<0,000010

Таблиця 2

TR-FRET аналіз зв'язування Bcl-2, K_i (мкМ)

Приклад №	K_i	Приклад №	K_i
54	0,002071	257	0,000052
55	<0,000010	258	<0,000010
56	0,000037	259	<0,000010
57	0,000063	260	0,000016
58	<0,000010	261	0,000134
59	0,000203	262	<0,000010
60	<0,000010	263	0,000156
61	0,000091	264	0,000036
62	<0,000010	265	<0,000010
63	<0,000010	266	<0,000010
64	<0,000010	267	0,000035
65	<0,000010	268	<0,000010
66	<0,000010	269	0,000016
67	<0,000010	270	<0,000010
68	0,000012	271	0,000039
69	0,001157	272	0,000031
70	0,003964	273	0,000035
71	0,000001	274	0,000040
72	<0,000010	275	<0,000010
73	<0,000010	276	<0,000010
74	0,000029	277	<0,000010
75	<0,000010	278	0,000252
76	0,000196	279	0,000035
77	0,000213	280	0,000071
78	<0,000010	281	0,000145
79	<0,000010	282	<0,000010
80	<0,000010	283	<0,000010
81	<0,000010	284	0,000024
82	0,000328	285	<0,000010
83	0,000071	286	<0,000010
84	0,000123	287	0,000081
85	0,000391	288	0,000251
86	0,000498	289	0,000090
87	0,000618	290	<0,000010
88	0,000672	291	<0,000010
89	0,000073	292	0,000190
90	0,000013	293	0,000093
91	0,000487	294	0,000046
92	0,000128	295	<0,000010
93	0,003461	296	0,000512
94	0,000678	297	0,000174
95	0,000014	298	<0,000010
96	0,000014	299	0,000039
97	0,000017	300	0,001627
98	<0,000010	301	0,002065
99	0,000233	302	0,000332
100	<0,000010	303	0,000044
101	0,000021	304	Nd
102	0,000094	305	0,000033
103	<0,000010	306	0,002067
104	0,000016	307	0,000130
105	<0,000010	308	0,000141
106	0,000895	309	0,000023
107	0,000035	310	0,000165

Таблиця 2

TR-FRET аналіз зв'язування Bcl-2, K_i (мкМ)

Приклад №	K_i	Приклад №	K_i
108	<0,000010	311	<0,000010
109	0,000127	312	<0,000010
110	0,000557	313	0,001102
111	<0,000010	314	0,000042
112	<0,000010	315	0,000052
113	<0,000010	316	0,000601
114	<0,000010	317	<0,000010
115	<0,000010	318	<0,000010
116	<0,000010	319	<0,000010
117	<0,000010	320	<0,000010
118	<0,000010	321	<0,000010
119	<0,000010	322	<0,000010
120	<0,000010	323	0,000104
121	<0,000010	324	<0,000010
122	<0,000010	325	<0,000010
123	<0,000010	326	<0,000010
124	<0,000010	327	<0,000010
125	<0,000010	328	<0,000010
126	<0,000010	329	0,000030
127	<0,000010	330	<0,000010
128	<0,000010	331	0,001086
129	0,000002	332	0,000621
130	<0,000010	333	0,000511
131	<0,000010	334	0,000572
132	<0,000010	335	0,000150
133	<0,000010	336	0,000198
134	<0,000010	337	<0,000010
135	<0,000010	338	0,000013
136	<0,000010	339	0,000036
137	<0,000010	340	<0,000010
138	<0,000010	341	<0,000010
139	<0,000010	342	<0,000010
140	<0,000010	343	<0,000010
141	<0,000010	344	<0,000010
142	0,00013	345	<0,000010
143	<0,000010	346	0,000042
144	<0,000010	347	0,000013
145	<0,000010	348	0,000034
146	<0,000010	349	0,000023
147	<0,000010	350	<0,000010
148	<0,000010	351	<0,000010
149	<0,000010	352	0,000014
150	<0,000010	353	<0,000010
151	0,000017	354	0,000010
152	<0,000010	355	0,000014
153	<0,000010	356	0,000039
154	<0,000010	357	<0,000010
155	0,000059	358	<0,000010
156	<0,000010	359	<0,000010
157	<0,000010	360	<0,000010
158	<0,000010	361	<0,000010
159	<0,000010	362	0,000016
160	<0,000010	363	0,000017
161	<0,000010	364	<0,000010

Таблиця 2

TR-FRET аналіз зв'язування Bcl-2, K_i (мкМ)

Приклад №	K_i	Приклад №	K_i
162	<0,000010	365	<0,000010
163	<0,000010	366	0,000024
164	<0,000010	367	Nd
165	<0,000010	368	Nd
166	<0,000010	369	<0,000010
167	<0,000010	370	0,000285
168	<0,000010	371	<0,0000010
169	0,000021	372	Nd
170	0,000022	373	<0,0000010
171	<0,000010	374	<0,0000010
172	<0,000010	375	0,00010999
173	<0,000010	376	<0,0000010
174	<0,000010	377	<0,0000010
175	0,000119	378	<0,0000010
176	0,000023	379	<0,000010
177	0,000111	380	<0,000010
178	0,000076	381	<0,000010
179	<0,000010	382	<0,000010
180	<0,000010	383	<0,000010
181	0,000017	384	0,000704
182	0,000068	385	<0,000010
183	<0,000010	386	<0,000010
184	<0,000010	387	<0,000010
185	0,000022	388	0,000812
186	0,000047	389	0,000774
187	0,00008	390	<0,000010
188	<0,000010	391	<0,000010
189	0,000018	392	0,000171
190	0,000026	393	0,000263
191	<0,000010	394	0,000132
192	<0,000010	395	0,000257
193	<0,000010	396	0,000014
194	<0,000010	397	0,000041
195	<0,000010	398	0,000149
196	<0,000010	399	<0,000010
197	<0,000010	400	0,000031
198	<0,000010	401	<0,000010
199	<0,000010	402	<0,000010
200	<0,000010	403	<0,000010
201	0,000014	404	<0,000010
202	<0,000010		

nd = не визначали

Константа інгібування (K_i) являє собою константу дисоціації комплексу фермент-інгібітор або комплексу білок/мала молекула, де мала молекула інгібує зв'язування одного білка з іншим білком або пептидом. Таким чином, високе значення K_i указує на низьку спорідненість до зв'язування, а низьке значення K_i указує на високу спорідненість до зв'язування.

ТАБЛИЦЯ 2 представляє константи інгібування для інгібування Bcl-2 пептидного зонда до Bcl-2 білка й показує, що сполуки відповідно до даного винаходу мають високу спорідненість до зв'язування відносно анти-апоптичного Bcl-2 білка. Тому очікується, що сполуки можуть бути корисними в лікуванні захворювань, у процесі яких експресується анти-апоптичний Bcl-2 білок.

Аналіз життєздатності клітин RS4;11

Клітинну лінію гострого лімфобластного лейкозу (ALL) RS4;11 використовували як первинну клітинну лінію людини для оцінки клітинної активності засобів, селективних відносно Bcl-2, in

in vitro і їх ефективності in vivo. Попередні дослідження показали на прикладі аналізу профілю BH3, мітохондріального аналізу, який класифікує блокади в характерному апоптичному шляху, що RS4;11 клітини сильно залежать від BCL-2 для виживання і є чутливими до ABT-737 інгібітору членів сімейства Bcl-2 (Blood, 2008, Vol. 111, 2300-2309). Широка поширеність Bcl-2 у

5 комплексі із проапоптичним BH3 білком Bim в RS4;11 говорить про те, що ці клітини є "примованими" або більш піддані клітинній загибелі за допомогою антагонізму антиапоптичного білка Bcl-2, від якого вони є залежними для виживання.

RS4;11 клітини культивували в RPMI-1640, доповненому 2 мМ L-глутаміну, 10 % FBS, 1 мМ пірувату натрію, 2 мМ HEPES, 1 % пеніциліну/стрептоміцину (Invitrogen), 4,5 г/л глюкози, і

10 підтримували при 37°C в атмосфері 5 % CO₂. Для випробування клітинної активності сполук in vitro, клітини обробляли при густині 50000 клітин на ямку в 96-ямкових мікротитрувальних планшетах у присутності 10 % людської сироватки протягом 48 годин у зволоженій камері з 5 % CO₂. Показники клітинної цитотоксичності, EC₅₀, визначали з використанням Celltiter Glo (Promega) відповідно до рекомендацій виготовлювача. Значення EC₅₀ визначали як відсоток

15 життєздатних клітин після обробки в порівнянні з необробленими контрольними клітинами.

Таблиця 3

Значення EC₅₀ для RS4;11 (мкМ)

Приклад №	EC ₅₀	Приклад №	EC ₅₀
1	0,712	203	0,02208
2	0,783	204	0,16475
3	0,0142	205	0,01059
4	0,01854	206	0,05291
5	0,01241	207	0,00376
6	0,03487	208	0,12121
7	0,192	209	0,0045
8	0,158	210	0,06022
9	0,01476	211	0,3073
10	0,05202	212	0,01283
11	0,01393	213	0,0060976
12	0,03471	214	0,0043751
13	0,0232	215	0,00056038
14	3,8947	216	0,68263
15	0,01276	217	0,0015528
16	1,2098	218	0,0072907
17	0,475	219	>1
18	0,086	220	>1
19	0,465	221	0,094771
20	0,191	222	>1
21	0,062	223	0,18208
22	0,085	224	0,013887
23	0,045	225	0,56001
24	0,00983	226	0,1178
25	0,007	227	0,0073566
26	0,05888	228	>1
27	0,33237	229	>1
28	0,0419	230	0,052821
29	0,02047	231	0,52301
30	0,01529	232	>1
31	0,01565	233	>1
32	0,08147	234	0,13532
33	0,00711	235	0,03232
34	0,00748	236	0,04292
35	0,29147	237	0,05316
36	0,18137	238	0,10303
37	0,00118	239	0,023699
38	3,5092	240	0,017266
39	0,01974	241	0,11377

Таблиця 3

Значення EC₅₀ для RS4;11 (мкМ)

Приклад №	EC ₅₀	Приклад №	EC ₅₀
40	0,09974	242	0,22275
41	0,05801	243	0,80718
42	0,53412	244	0,79378
43	0,27208	245	0,083614
44	0,05309	246	0,40218
45	0,00992	247	0,092976
46	>5	248	0,099588
47	0,03265	250	>1
48	0,00333	251	0,91782
49	0,35161	252	0,003475
50	0,31264	253	0,049586
51	0,02308	254	0,019908
52	0,19964	255	0,009004
53	0,06674	256	0,017997
54	1,9158	257	0,026002
55	0,0132	258	0,00055345
56	0,08654	259	0,00038795
57	0,42611	260	0,0054323
58	>5	261	0,18366
59	0,7215	262	0,016346
60	0,05948	263	>1
61	0,18337	264	0,68866
62	0,02506	265	0,0071718
63	0,00751	266	0,0072924
64	0,00025	267	0,06944
65	0,00025	268	0,048792
66	0,01893	269	0,0072346
67	0,04954	270	0,0025216
68	0,10846	271	0,43657
69	1,7243	272	0,84006
70	>5	273	0,20925
71	0,09165	274	0,21418
72	0,00751	275	0,14303
73	0,02369	276	0,0035006
74	0,057	277	0,0081845
75	0,01509	278	0,79393
76	0,51131	279	0,22492
77	0,76196	280	0,45923
78	0,01252	281	0,65371
79	0,0649	282	0,032187
80	0,06863	283	0,013096
81	0,04814	284	0,16213
82	0,68383	285	0,057413
83	0,197	286	0,034464
84	0,158	287	0,59312
85	1,95	288	0,39042
86	1,02	289	0,6687
87	1,18	290	0,10663
88	0,447	291	0,016079
89	0,06446	292	0,88938
90	0,06299	293	0,28715
91	0,18296	294	0,12525
92	0,08089	295	0,014803
93	>5	296	0,76869

Таблиця 3

Значення EC_{50} для RS4;11 (мкМ)

Приклад №	EC_{50}	Приклад №	EC_{50}
94	1,6946	297	0,59157
95	0,02954	298	0,070305
96	0,04356	299	0,067981
97	0,05557	300	0,76334
98	0,0229	301	>1
99	1,3923	302	0,38106
100	0,13666	303	0,04776
101	0,2991	304	0,29755
102	0,62178	305	0,032539
103	0,03917	306	0,55348
104	0,07125	307	0,12767
105	0,05357	308	0,257
106	0,82639	309	0,052421
107	0,06117	310	>1
108	0,02407	311	0,035835
109	0,18339	312	0,016178
110	0,53638	313	>1
111	0,01451	314	0,66006
112	0,02063	315	0,21027
113	0,00136	316	>1
114	0,01078	317	0,013313
115	0,01184	318	0,011566
116	0,02853	319	0,0044972
117	0,0182	320	0,050974
118	0,01294	321	0,0188
119	0,01138	322	0,012367
120	0,00147	323	0,71689
121	0,05972	324	0,0045254
122	0,00185	325	0,012319
123	0,00333	326	0,023133
124	0,21224	327	0,0027224
125	0,00838	328	0,0098808
126	0,05359	329	0,42369
127	0,00975	330	0,0097843
128	0,00589	331	0,92638
129	0,01484	332	0,45738
130	0,01059	333	0,46292
131	0,01266	334	>1
132	0,02209	335	0,26951
133	0,03186	336	0,35134
134	0,00251	337	0,001759
135	0,00237	338	0,003399
136	0,00296	339	0,45016
137	0,01272	340	0,05646
138	0,00152	341	0,031652
139	0,01681	342	0,050891
140	0,01275	343	0,12664
141	0,02044	344	0,0066616
142	0,34531	345	0,0092536
143	0,01914	346	0,19003
144	0,0212	347	0,018849
145	0,004	348	0,050263
146	0,01916	349	0,023086
147	0,02618	350	0,0058378

Таблиця 3

Значення EC₅₀ для RS4;11 (мкМ)

Приклад №	EC ₅₀	Приклад №	EC ₅₀
148	0,00938	351	0,0020618
149	0,01347	352	0,0011961
150	0,05103	353	0,0050512
151	0,03372	354	0,053231
152	0,02037	355	0,018771
153	0,01723	356	0,026623
154	0,02647	357	0,013235
155	0,59421	358	0,0038131
156	0,00805	359	0,0059243
157	0,01086	360	0,0098968
158	0,01793	361	0,00053755
159	0,01179	362	0,031726
160	0,08363	363	0,02643
161	0,03465	364	0,011244
162	0,01297	365	0,0030168
163	0,00432	366	0,016548
164	0,01476	367	nd
165	0,0051	368	nd
166	0,01185	369	0,0079974
167	0,00093	370	nd
168	0,08867	371	0,007165
169	0,07626	372	nd
170	0,12515	373	nd
171	0,05272	374	0,015475
172	0,02053	375	0,56013
173	0,00516	376	0,008765
174	0,12621	377	0,002377
175	>1	378	0,006764
176	0,13353	379	0,019371
177	0,15936	380	0,13375
178	0,20234	381	0,0014055
179	0,04273	382	0,026976
180	0,0118	383	0,012436
181	0,10612	384	>1
182	0,1234	385	0,13251
183	0,01753	386	0,0083796
184	0,02323	387	0,91091
185	0,02747	388	>1
186	0,06443	389	0,73345
187	0,21494	390	0,0050612
188	0,01638	391	0,008412
189	0,14397	392	>1
190	0,55068	393	>1
191	0,00691	394	0,46138
192	0,00241	395	>1
193	0,00076	396	0,084052
194	0,00819	397	0,11285
195	0,00207	398	0,54754
196	0,00172	399	0,12748
197	0,0125	400	0,064041
198	0,03619	401	0,026563
199	0,00506	402	0,010064
200	0,01099	403	0,034024
201	0,59132	404	>1

Таблиця 3

Значення EC_{50} для RS4;11 (мкМ)

Приклад №	EC_{50}	Приклад №	EC_{50}
202	0,0438		

nd = не визначали

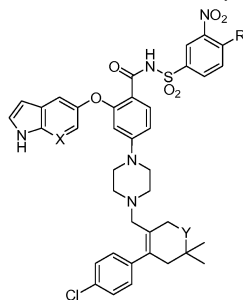
Таблиця 3 показує корисність сполук, що мають Формулу I, для функціонального інгібування анти-апоптичного Bcl-2 білка в клітинному контексті. Клітинна лінія RS4;11 гострого лімфобластного лейкозу (ALL), як було показано на прикладі аналізу профілю BH3, мітохондріального аналізу, який класифікує блокади в характерному апоптичному шляху, є сильно залежною від Bcl-2 для виживання і є чутливою до ABT-737 інгібітору членів сімейства Bcl-2 (Blood, 2008, Vol. 111, 2300-2309). Здатність сполук убивати RS4;11 клітини є безпосереднім показником здатності сполук інгібувати функцію анти-апоптичного Bcl-2 білка. Сполуки формули I є надзвичайно ефективними як засоби, що вбивають RS4;11 клітини, що продемонстроване низькими EC_{50} значеннями.

Сполуки, розкриті в патентній заявці США № 12/631404, озаглавленій "BCL-2-SELECTIVE APOPTOSIS-INDUCING AGENTS FOR THE TREATMENT OF CANCER AND IMMUNE DISEASES", поданій 4 грудня 2009 року, можуть бути корисними для лікування різних типів раку й аутоімунних захворювань, завдяки їхній активності проти Bcl-2 сімейства білків, і більш конкретно Bcl-2. Ці сполуки зв'язуються з Bcl-2 з високою спорідненістю в FRET аналізі, описаному в 12/631404. Уведення однієї або декількох таких сполук у клітини, які є залежними від Bcl-2 або сімейства білків Bcl-2 для виживання, такі як клітинна лінія RS4;11 В-клітинного лейкозу людини, приводить у результаті до апоптозу, також відомому як програмувальна клітинна загибель. Кількісний показник апоптозу, викликаного введенням сполуки, представлений як значення EC_{50} в аналізі клітинної життєздатності, який включає вимірювання кількості клітин, що вижили, після введення сполуки.

ТАБЛИЦЯ 4 представляє деякі сполуки (описані нижче в Прикладах 19, 20, 23 і 92, і більш докладно описані в 12/631404, розкриття якого включено в дану заявку за допомогою посилання) з різними замісниками, описаними у визначеннях R, X і Y вище. Як можна бачити з Таблиці 4, ці сполуки демонструють тенденцію підвищення спорідненості зв'язування (K_i) відносно Bcl-2 з підвищенням рівнів апоптозу або клітинної загибелі в Bcl-2-залежній пухлинній клітинній лінії RS4;11. На підставі цього, автори даного винаходу очікують, що сполуки навіть із більшою спорідненістю відносно Bcl-2, ніж ті сполуки, які представлені в Таблиці 4, будуть демонструвати подібну тенденцію, потенційно викликаючи ще більш високі рівні апоптозу при введенні в клітини, залежні від Bcl-2 для виживання.

Таблиця 4

Вибрані сполуки в Патентній заявці США № 12/631404



Приклад	R	X	Y	Bcl-2 FRET K _i (мкМ)	RS4;11 EC ₅₀ (мкМ)
(23)		C	O	0,000083	0,045
(92)		C	C	0,000128	0,081
(20)		C	C	0,000181	0,191
(19)		C	C	0,000226	0,465

Із цією метою, спорідненість зв'язування й клітинну активність сполук відповідно до даного винаходу порівнювали зі структурно схожими індольними сполуками. Зокрема, сполуки за даним винаходом, у яких азот знаходиться в конкретному положенні в гетероарені, конденсованому гетероарильним кільцем, порівнювали з відповідними індольними сполуками, при цьому в цих останніх сполук відсутнє тільки специфічне азотне заміщення, включене в сполуки за даним винаходом.

Як можна бачити в Таблиці 5, сполуки за даним винаходом, що містять показані специфічні азотні заміщення (тобто сполуки Прикладів 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16 і 17, де Z=N), дійсно досягають відносно більш високих рівнів апоптозу при введенні в клітини, які залежать від Bcl-2 для виживання, і мають підвищену спорідненість відносно Bcl-2 у порівнянні з відповідними структурними аналогами, у яких відсутнє таке специфічне азотне заміщення (тобто сполуки Прикладів 87, 88, 89, 90, 91, 19, 20, 21, 92, 22, 23, 93 і 94, відповідно, де Z=C, описані в 9696USL2, розкриття якого включено в дану заявку за допомогою посилання).

Зокрема, сьома графа Таблиці 5 порівнює спорідненість зв'язування сполук за даним винаходом (сполука, визначена вказаними замісниками у верхньому рядку в кожній парі рядків таблиці, які розділені порожніми рядками) з відповідними сполуками, у яких відсутнє описане азотне заміщення. У кожному порівнянні сполуки, розкриті в даній заявці (верхній рядок у кожній парі рядків таблиці, які розділені порожніми рядками), зв'язуються з Bcl-2 з більшою спорідненістю до Bcl-2, ніж відповідні аналоги (нижній рядок у кожній парі рядків таблиці, які розділені порожніми рядками).

Крім того, графа 8 Таблиці 5 порівнює кількісний показник апоптозу в Bcl-2-залежній RS4;11 клітинній лінії, що досягається з використанням сполук за даним винаходом (знову, сполука, визначена вказаними замісниками у верхньому рядку в кожній парі рядків таблиці, які розділені порожніми рядками), з показником, що досягається з використанням сполук Прикладів 87, 88, 89, 90, 91, 19, 20, 21, 92, 22, 23, 93 і 94, де Z=C. У кожному порівнянні сполуки за даним винаходом (верхній рядок у кожній парі рядків таблиці, які розділені порожніми рядками) досягають більш високого значення апоптозу в Bcl-2-залежних RS4;11 клітинах, ніж відповідні аналоги (нижній рядок у кожній парі рядків таблиці, які розділені порожніми рядками).

Збільшення спорідненості зв'язування сполук за даним винаходом в порівнянні з відповідними аналогами становить від 2,7х до більше ніж 100х, і збільшення активності в RS4;11 клітинах становить від 1,65х збільшення до більше ніж 10х збільшення.

Як докладно описане нижче, специфічне заміщення атома вуглецю атомом азоту приводить до несподіваного підвищення спорідненості зв'язування з антиапоптичним Bcl-2 і підвищення

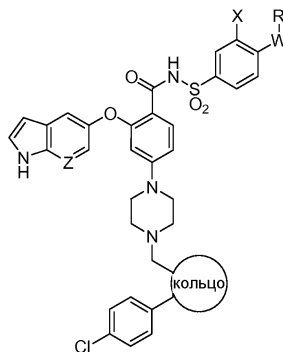
активності в аналізі клітинної життєздатності, що оцінює апоптоз в Bcl-2-залежних клітинних лініях.

Даний винахід тому включає ряд сполук, які демонструють несподівані властивості в тому, що стосується їхнього зв'язування з анти-апоптичним Bcl-2 білком і інгібування його активності, у значно більшому ступені, ніж відповідні аналоги.

кільце









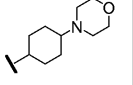

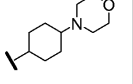













Таблиця 5

Безпосереднє порівняння сполук за даним винаходом з відповідними аналогами



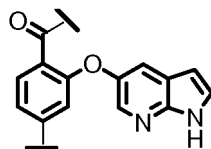
Кільце
ПРИКЛАД

ПРИМЕР	R	W	X	Кольцо	Z	Bcl-2 FRET ki (мкМ)	RS4;11 EC50 (мкМ)
(1)		NH	NO ₂		N	0.000225	0.712
(87)		NH	NO ₂		C	0.000618	1.180
(2)		NH	NO ₂		N	< 0.000010	0.783
(88)		NH	NO ₂		C	0.672	0.447
(3)		NH	NO ₂		N	0.000013	0.0142
(89)		NH	NO ₂		C	0.000074	0.064
(4)		NH	NO ₂		N	< 0.00001	0.019
(90)		NH	NO ₂		C	0.000013	0.063

(5)		NH	NO ₂		N	< 0.00001	0.012
(18)		NH	NO ₂		C	0.000017	0.086
(6)		NH	NO ₂		N	0.000018	0.035
(91)		NH	NO ₂		C	0.000487	0.183
(9)		NH	NO ₂		N	< 0.00001	0.015
(19)		NH	NO ₂		C	0.000226	0.465
(10)		NH	NO ₂		N	< 0.00001	0.052
(20)		NH	NO ₂		C	0.000181	0.191
(11)		NH	NO ₂		N	0.000016	0.014
(21)		NH	NO ₂		C	0.000912	0.062
(12)		O	NO ₂		N	< 0.00001	0.035
(92)		O	NO ₂		C	0.000128	0.081

(13)		NH	NO ₂		N	< 0.00001	0.023
(22)		NH	NO ₂		C	0.000291	0.085
(15)		NH	NO ₂		N	< 0.00001	0.013
(23)		NH	NO ₂		C	0.000083	0.045
(16)		NH	SO ₂ CF ₃		N	0.000219	1.210
(93)		NH	SO ₂ CF ₃		C	0.035	> 5.000
(17)		NH	SO ₂ CF ₃		N	0.000090	0.475
(94)		NH	SO ₂ CF ₃		C	0.000678	1.690

Більш конкретно, сполуки за даним винаходом мають картину заміщення, представлену на схемі нижче.



5

Інші сполуки, які містять ізомерні кільцеві системи відносно тих, які показані вище, такі як кільцеві системи, що містять атом азоту суміжний з окисненим вуглецем у кільці, як показано нижче, мають такий недолік як нестабільність.

10

або

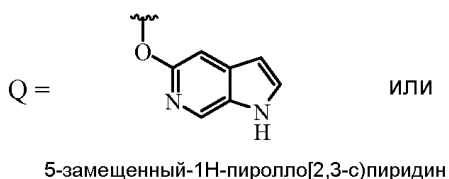
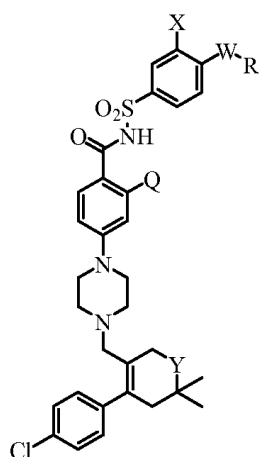
5-заміщений-1Н-

піроло[3,2-б]

піридин

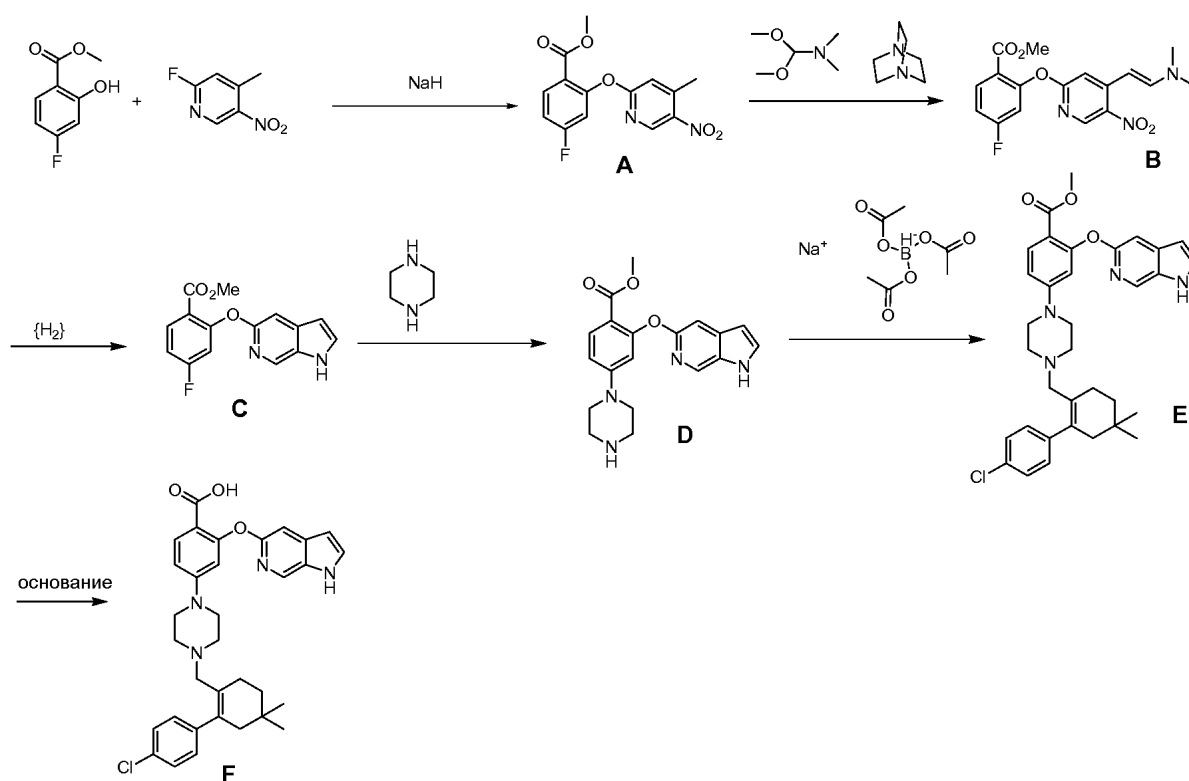
5-заміщений-1Н-піроло[2,3-с]піридин

15

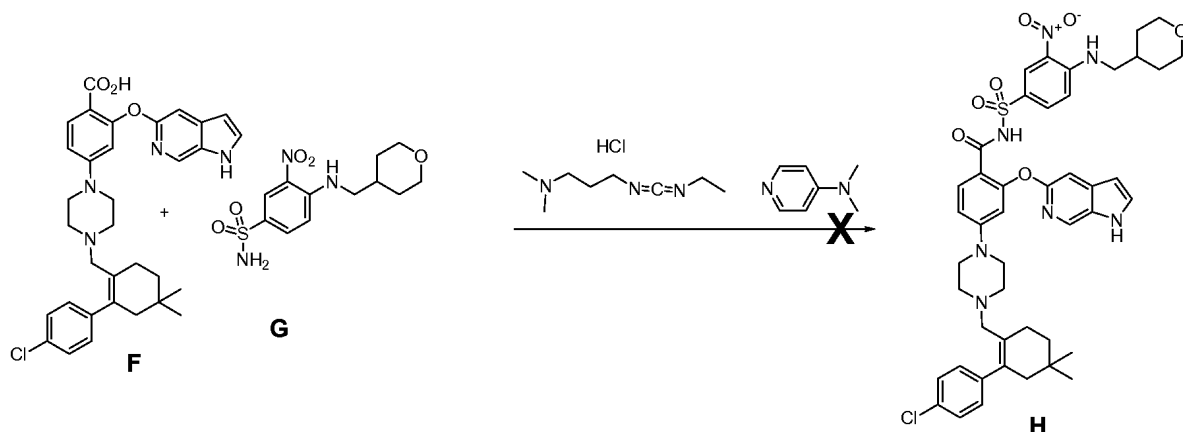


Зокрема, це було виявлено авторами даного винаходу в наступному одержанні сполук. Проміжну структуру F, яка безпосередньо передуює кінцевому продукту нестабільної сполуки, одержували відповідно до шляху, представленому нижче. Усі проміжні сполуки A-F були стабільними, і їх можна було виділити з використанням способів, відомих фахівцям у даній галузі.

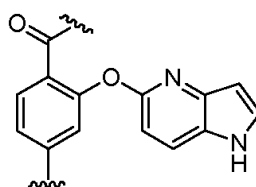
Основа



Проміжна сполука F, представлену на схемі вище, піддавали взаємодії із проміжною сполукою G з використанням стандартних умов зв'язування, які відомі фахівцям у даній галузі. Реакційну суміш аналізували за допомогою ВЕРХ/MS для відстеження утворення піка, відповідного сполуці H. Хоча цей пік утворювався протягом декількох годин після початку реакції, представленої нижче, пік поступово зникав у процесі обробки й хроматографії, аж до його повного зникнення. Відсутність стабільності у передбачуваної сполуки впливає з положення азоту в конденсованій кільцевій системі, описаної вище. Це положення, яке є суміжним з кисневмісним вуглецем у 5-заміщений-1Н-піроло[2,3-с]піридиновій кільцевій системі, представлений нижче й описаний вище, робить сполуку H нестабільною.



Очікується, що сполука, що містить конденсовану 5-заміщений-1H-піроло[3,2-b]піридинову кільцеву систему, представлену нижче, також буде нестабільною, оскільки положення азоту є суміжним з кисневмісним вуглецем у кільці.



Тому сполуки із 5-заміщений-1H-піроло[2,3-b]піридинами є переважними в порівнянні з ізомерними сполуками.

Очікується, що, оскільки сполуки, що мають Формулу (I), зв'язуються з Bcl-2, вони також можуть бути корисними як зв'язуючі з анти-апоптичними білками, що мають близьку структурну гомологію з Bcl-2, такими як, наприклад, анти-апоптичні Bcl-X_L, Bcl-w, Mcl-1 і Bfl-1/A1 білки.

Залучення Bcl-2 білків у рак сечового міхура, рак головного мозку, рак молочної залози, рак кісткового мозку, цервікальний рак, хронічний лімфоцитарний лейкоз, колоректальний рак, рак стравоходу, гепатоцелюлярний рак, лімфобластний лейкоз, фолікулярну лімфому, лімфоїдні злоякісні захворювання Т-клітинного або В-клітинного походження, меланому, мієлогенний лейкоз, мієлому, рак ротової порожнини, рак яєчника, недрібноклітинний рак легені, рак передміхурової залози, дрібноклітинний рак легені, рак селезінки й подібні описане в заявках, які знаходяться у спільній власності, PCT US 2004/36770, опублікованої як WO 2005/049593, і PCT US 2004/037911, опублікованої як WO 2005/049594.

Залучення Bcl-2 білків в імунні й аутоімунні захворювання описане 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.

Залучення Bcl-2 білків в артрит розкрито в попередній патентній заявці США, серійний № 60/988479, яка знаходиться у спільній власності.

Залучення Bcl-2 білків у відторгнення трансплантата кісткового мозку розкрито в патентній заявці, яка знаходиться у спільній власності, США, серійний № 11/941196.

Надекспресія Bcl-2 білків співвідноситься з резистентністю до хіміотерапії, клінічним результатом, прогресуванням захворювання, загальним прогнозом або комбінацією перерахованих вище факторів у різних типах раку й розладах імунної системи. Рак включає, але не обмежується цим, гематологічні й солідні типи пухлин, такі як акустична неврома, гострий лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, гострий мієлогенний лейкоз (моноцитарний, мієлобластний, аденокарцинома, ангіосаркома, астроцитома, мієломоноцитарний і промієлоцитарний), гострий t-клітинний лейкоз, базально-клітинна карцинома, карцинома жовчних проток, рак сечового міхура, рак головного мозку, рак молочної залози (включаючи естрогеновий рецептор-позитивний рак молочної залози), бронхогенна карцинома, лімфома Беркітта, цервікальний рак, хондросаркома, хордома, хоріокарцинома, хронічний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлоцитарний (гранулоцитарний) лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз, рак прямої кишки, колоректальний рак, краніофарингиома, цистаденокарцинома, диспроліферативні зміни (дисплазії й метаплазії), ембріональна карцинома, ендометріальний рак, ендотеліосаркома, епендіома, епітеліальна карцинома, еритролейкоз, рак стравоходу, естрогеновий рецептор-позитивний рак молочної залози,

есенційна тромбоцитемія, пухлина Евінга, фібросаркома, гастрокарцинома, зародково-клітинний тестикулярний рак, гестаційне трофобластне захворювання, гліобластома, рак голови й шиї, хвороба важкого ланцюга, гемангіобластома, гепатома, гепатоцелюлярний рак, гормононечутливий рак передміхурової залози, лейоміосаркома, ліпосаркома, рак легені (включаючи дрібноклітинний рак легені й недрібноклітинний рак легені), лімфангіоендотеліо-саркома, лімфангіосаркома, лімфобластний лейкоз, лімфома (лімфома, що включає дифузійну велико-В-клітинну лімфому, фолікулярну лімфому, лімфому Ходжкіна і неходжкінську лімфому), злоякісні захворювання і гіперпроліферативні розлади сечового міхура, молочної залози, товстої кишки, легенів, яєчників, підшлункової залози, передміхурової залози, шкіри й матки, лімфоїдні злоякісні захворювання Т-клітинного або В-клітинного походження, лейкоз, медулярна карцинома, медулобластома, меланома, менінгіома, мезотеліома, множинна міелома, мієлогенний лейкоз, міелома, міксосаркома, нейробластома, олігодендогліома, рак ротової порожнини, остеогенна саркома, рак яєчника, рак підшлункової залози, папілярні аденокарциноми, папілярна карцинома, периферична Т-клітинна лімфома, пінеалома, справжній поліцитемія, рак передміхурової залози (включаючи гормононечутливий (рефракторний) рак передміхурової залози), ректальний рак, нирково-клітинна карцинома, ретинобластома, рабдоміосаркома, саркома, карцинома сальної залози, семінома, рак шкіри, дрібноклітинна карцинома легені, солідні пухлини (карциноми й саркоми), рак шлунку, сквамозноклітинна карцинома, синовіома, карцинома пітної залози, тестикулярний рак (включаючи зародково-клітинний тестикулярний рак), рак щитовидної залози, макроглобулінемія Вальденстрема, тестикулярні пухлини, рак матки, пухлина Вільмса й подібні.

Також очікується, що сполуки, які мають Формулу (I), будуть інгібувати ріст клітин, які експресують Bcl-2 білки, які походять із педіатричного раку або пухлини, включаючи ембріональну рабдоміосаркому, педіатричний гострий лімфобластний лейкоз, педіатричний гострий мієлогенний лейкоз, педіатричну альвеолярну рабдоміосаркому, педіатричну анапластичну епендіому, педіатричну анапластичну великоклітинну лімфому, педіатричну анапластичну медулобластома, педіатричну атипичну тератоїдну/рабдоїдну пухлину центральної нервової системи, педіатричний біфетотиповий гострий лейкоз, педіатричну лімфому Беркитта, педіатричні ракові захворювання із сімейства пухлин Евінга, таких як примітивні нейроектодермальні пухлини, педіатричну дифузійну анапластичну пухлину Вільмса, педіатричну пухлину Вільмса зі сприятливою гістологією, педіатричну гліобластома, педіатричну медулобластома, педіатричну нейробластома, мієлоцитоматоз, який походить з педіатричної нейробластоми, педіатричні перед-В-клітинні ракові захворювання (такі як лейкоз), педіатричну пстеосаркому, педіатричну рабдоїдну ниркову пухлину, педіатричну рабдоміосаркому й педіатричні Т-клітинні ракові захворювання, такі як лімфома й рак шкіри, і подібні.

Аутоімунні розлади включають синдром набутого імундефіциту (СНІД), аутоімунний лімфопроліферативний синдром, гемолітичну анемію, запальні захворювання й тромбоцитопенію, гостре або хронічне імунне захворювання, пов'язане із трансплантацією органів, хворобу Еддісона, алергійні захворювання, алопецію, вогнищеву алопецію, атероматозне захворювання/артеріосклероз, атеросклероз, артрит (включаючи остеоартрит, ювенільний хронічний артрит, септичний артрит, артрит Лайма, псоріатичний артрит і реактивний артрит), аутоімунне бульозне захворювання, абеталіпопротеїнемія, захворювання, пов'язані із набутим імундефіцитом, гостре імунне захворювання, пов'язане із трансплантацією органів, набутий акроціаноз, гострі й хронічні паразитичні або інфекційні процеси, гострий панкреатит, гостру ниркову недостатність, гостру ревматичну лихоманку, гострий поперечний мієліт, аденокарциноми, передані повітряним шляхом ектопічні систоли, (гострий) респіраторний дистрес-синдром дорослих, комплекс СНІД-деменція, алкогольний цироз, викликаний алкоголем ураження печінки, викликаний алкоголем гепатит, алергійний кон'юнктивіт, алергійний контактний дерматит, алергійний риніт, алергію й астму, відторгнення алотрансплантата, альфа-І-антитрипсिनний дефіцит, хворобу Альцгеймера, аміотрофічний бічний склероз, анемію, стенокардію, пов'язане з анкілозуючим спондилітом легеневе захворювання, дегенерацію клітин передніх рогів спинного мозку, антитіло-опосередковану цитотоксичність, антифосфоліпідний синдром, анти-рецепторні алергійні реакції, аневризми аорти й периферичних посудин, розшарування аорти, артеріальну гіпертензію, артеріосклероз, артеріовенозну фістулу, артропатію, астенію, астму, атаксію, атопічну алергію, фібриляцію передсердя (застійну або пароксимальну), тріпотіння передсердь, антріовентрикулярну блокаду, атрофічний аутоімунний гіпотиреоїдизм, аутоімунну гемолітичну анемію, аутоімунний гепатит, аутоімунний гепатит типу 1 (класичний аутоімунний або ліпоїдний гепатит), аутоімунно-опосередковану гіпоглікемію, аутоімунну нейтропенію, аутоімунну тромбоцитопенію, аутоімунне захворювання щитовидної залози, В-клітинну лімфому, відторгнення кісткового трансплантата, відторгнення трансплантата кісткового мозку (BMT), облітеруючий бронхіоліт, блокаду пучка, що розгалужується, опіки, кахексію, серцеві аритмії, синдром тимчасової зупинки серця, серцеві

пухлини, кардіоміопатію, запальну відповідь на штучний кровообіг, відторгнення хрящового трансплантата, мозочково-кортикальні дегенерації, мозочкові розлади, хаотичну або мультифокальну тахікардію передсердь, пов'язані з хіміотерапією розлади, хламідії, холеосатит, хронічний алкоголізм, хронічний активний гепатит, синдром хронічної втоми,

5 хронічне імунне захворювання, пов'язане із трансплантацією органів, хронічну еозинофільну пневмонію, хронічні запальні патології, хронічний кандидоз, що вражає шкіру й слизові оболонки, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD), хронічну саліцилатну інтоксикацію, варіабельний некласифікований імунodefіцит (варіабельна некласифікована гіпогаммаглобулінемія), кон'юнктивіт, пов'язане із захворюванням сполучної тканини

10 інтерстиціальне легеневе захворювання, контактний дерматит, Кумбс-позитивну гемолітичну анемію, легеневе серце, хворобу Крейцфельда-Якоба, криптогенний аутоімунний гепатит, криптогенний фіброзуючий альвеоліт, культуранегативний сепсис, кістозний фіброз, пов'язані із цитокіновою терапією розлади, хворобу Крона, деменцію pugilistica, демієлінізуючі захворювання, геморагічну лихоманку Денге, дерматит, склеродерму, дерматологічні стани,

15 пов'язане з дерматоміозитом/поліміозитом легеневе захворювання, діабет, діабетичне артеріосклеротичне захворювання, цукровий діабет, дифузійне захворювання з тільцями Lewy, розширену кардіоміопатію, розширену застійну кардіоміопатію, дискоїдний червоний вовчак, розлади базальних гангліїв, дисеміновану внутрішньосудинну коагуляцію, синдром Дауна в середньому віці, лікарсько-індуковане інтерстиціальне легеневе захворювання, лікарсько-індукований гепатит, лікарсько-індуковані рухові розлади, викликані лікарськими засобами, які блокують ЦНС допамінові рецептори, чутливість до лікарських засобів, екзему, енцефаломієліт, ендакардит, ендокринопатію, ентеропатичний синовіт, епіглотит, інфекцію, викликану вірусом Епштейн-Барра, еритро мелалгію, екстрапірамідальні й мозочкові розлади, сімейний гематофагоцитарний лімфогістіоцитоз, відторгнення фетального тимусного

20 імплантату, спадкоємну атаксію Фрідріха, функціональні периферичні артеріальні розлади, жіноча безплідність, фіброз, фіброзне легеневе захворювання, викликаний грибовою інфекцією сепсис, газову гангрену, виразку шлунку, гігантоклітинний артеріт, гломерулярний нефрит, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, зобний аутоімунний гіпотиреоїдизм (хвороба Хашимото), подагричний артрит, відторгнення трансплантата будь-якого органа або тканини,

30 хвороба "трансплантат проти хазяїна", грамнегативний сепсис, грампозитивний сепсис, гранульоми, викликані внутрішньоклітинними організмами, стрептококову інфекцію групи В (GBS), хворобу Грейвса, пов'язане з гемосидерозом легеневе захворювання, волосатоклітинний лейкоз, хворобу Галлервордена-Шпатца, тиреоїдит Хашимото, сінну лихоманку, відторгнення серцевого трансплантата, гемахроматоз, гематопоетичні злоякісні захворювання (лейкоз і лімфома), гемолітичну анемію, гемолітичний уремичний синдром/тромболітичну тромбоцитопенічну пурпуру, крововилив, геморагічну пурпуру Геноха-Шенлейна, Гепатит А, Гепатит В, Гепатит С, ВІЛ інфекцію/HIV невропатію, хворобу Ходжкіна, гіпаратиреоїдизм, хорею Гентінгтона, гіперкінетичні рухові розлади, алергійні реакції, алергійний пневмоніт, гіпертиреоїдизм, гіпокінетичні рухові розлади, оцінку системи гіпоталамус-гіпофіз-надниркова

40 залоза, ідіопатичну хворобу Еддісона, ідіопатичну лейкопенію, ідіопатичний легеневий фіброз, ідіопатичну тромбоцитопенію, ідіосинкратичне захворювання печінки, дитячу спінальноом'язову атрофію, інфекційні захворювання, запалення аорти, запальне захворювання кишечника, інсулін-залежний цукровий діабет, інтерстиціальний пневмоніт, іридоцикліт/увеїт/ретробульбарний неврит, ішемічно-реперфузійне ураження, ішемічний

45 інсульт, ювенільну перніціозну анемію, ювенільний ревматоїдний артрит, ювенільну спінально-м'язову атрофію, саркому Капоші, хворобу Кавасакі, відторгнення трансплантата нирки, хворобу легіонерів, лейшманіаз, лепру, ураження кортикоспінальної системи, захворювання, пов'язане з лінійними IgA, ліпідемію, відторгнення трансплантата печінки, хворобу Лайма, лімфедерму, лімфоцитарне інфільтративне легеневе захворювання, малярію, чоловічу безплідність

50 ідіопатичну або NOS, злоякісний гістіоцитоз, злоякісну меланому, менінгіт, менінгококемію, мікроскопічний васкуліт нирок, мігреновий головний біль, мітохондріальний мультисистемний розлад, змішане захворювання сполучної тканини, легеневе захворювання, пов'язане зі змішаним захворюванням сполучної тканини, моноклональну гаммопатію, множинну мієлому, дегенерації декількох систем (Менцель Дежерин-Томас Ши-Дрейгер і Макадо-Джозеф),

55 міалгічний енцефаліт/хворобу Royal Free, злоякісну міастенію, мікроскопічний васкуліт нирок, внутрішньоклітинні mycobacterium avium, mycobacterium tuberculosis, мієлодиспластичний синдром, інфаркт міокарда, ішемічні розлади міокарда, назофарингеальну карциному, неонатальне хронічне легеневе захворювання, нефрит, нефроз, нефротичний синдром, нейродегенеративні захворювання, нейрогенні І м'язові атрофії, нейтропенічну лихоманку, неалкогольний стеатогепатит, оклюзію абдомінальної аорти і її відгалужень, оклюзивні

60 артеріальні розлади, відторгнення трансплантата органа, орхіт/епідідиміт, орхіт/вазектомія, оборотні процедури, органомегалію, остеопороз, остеопороз, недостатню функцію яєчників,

відторгнення трансплантата підшлункової залози, паразитичні захворювання, відторгнення трансплантата парашитовидної залози, хворобу Паркінсона, запальне захворювання ниркових мисок, звичайну пухирчатку, листовидну пухирчатку, пемфігоїд, хронічний риніт, захворювання перикарда, периферичне атеросклеротичне захворювання, периферичні судинні розлади, перитоніт, перніціозну анемію, факогенний увеїт, пневмонію, викликану *pneumocystis carinii*, пневмонію, синдром POEMS (поліневропатія, органомегалія, ендокринопатія, моноклональна гаммопатія й синдром шкірних змін), пост-перфузійний синдром, пост-нагнітальний синдром, пост-MI кардіотомічний синдром, постінфекційне інтерстиціальне легеневе захворювання, передчасне вгасання функції яєчників, первинний біліарний цироз, первинний склерозуючий гепатит, первинну міксоедему, первинну легеневу гіпертензію, первинний склерозуючий холангіт, первинний васкуліт, прогресуючий супрануклеарний параліч, псоріаз, псоріаз типу 1, псоріаз типу 2, псоріатичну артропатію, легеневу гіпертензію, яка є вторинною захворюванню сполучної тканини, легеневий прояв вузликowego поліартеріїту, пост-запальне інтерстиціальне легеневе захворювання, променевий фіброз, променеву терапію, феномен і хворобу Рейно, хворобу Рейно, хворобу Рефсума, тахікардію з регулярними короткими QRS, хворобу Рейтера, ниркове захворювання NOS, реноваскулярну гіпертензію, реперфузійне ураження, рестриктивну кардіоміопатію, пов'язане з ревматоїдним артритом інтерстиціальне легеневе захворювання, ревматоїдний спондиліт, саркоїдоз, синдром Шмідта, склеродерму, старечу хорею, старечу деменцію по типу тілець Lewy, синдром сепсису, септичний шок, серонегативні артропатії, шок, серповидноклітинну анемію, пов'язане із хворобою Шегрена легеневе захворювання, синдром Шегрена, відторгнення шкірного алотрансплантата, синдром шкірних змін, відторгнення трансплантата тонкого кишечника, аутоімунну реакцію сперматозоїдів, розсіяний склероз (усі підтипи), спінальну атаксію, спинно-мозочкові дегенерації, спондилоартропатію, спорадичний полігландулярний дефіцит типу I, спорадичний полігландулярний дефіцит типу II, хворобу Стілле, стрептококовий міозит, інсульт, структурні ураження мозочка, підгострий склерозуючий паненцефаліт, симпатичну офтальмію, синкопе, сифіліс серцево-судинної системи, системну анафілаксію, синдром системної запальної відповіді, системний ювенільний ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, пов'язане із системним червоним вовчаком легеневе захворювання, системний склероз, пов'язане із системним склерозом інтерстиціальне легеневе захворювання, T-клітинний або FAB ALL, хворобу Такаюсу/артеріїт, телангіектазію, Th2 тип- і Th1 тип-опосередковані захворювання, облітеруючий тромбоембіїт, тромбоцитопенію, тиреоїдит, токсичність, синдром токсичного шоку, трансплантати, травму/кровотечу, аутоімунний гепатит типу 2 (гепатит з анти-LKM антитілом), інсулінорезистентність типу B with acanthosis nigricans, гіпералергійні реакції типу III, гіпералергійні реакції типу IV, пов'язану з виразковим колітом артропатію, виразковий коліт, нестабільну стенокардію, уремію, уросепсис, кропивницю, увеїт, порок клапана серця, варикозне розширення вен, васкуліт, васкулітне дифузійне легеневе захворювання, захворювання вен, венозний тромбоз, фібриляцію шлуночків, вітиліго, гостре захворювання печінки, вірусні й грибові інфекції, вітальний енцефаліт/асептичний менінгіт, вітально-асоційований гемафагоцитарний синдром, гранулематоз Вегенера, синдром Верніке-Корсакова, хворобу Вілсона, відторгнення ксенотрансплантата будь-якого органа або тканини, *yersinia* і *salmonella*-зв'язану артропатію й подібні.

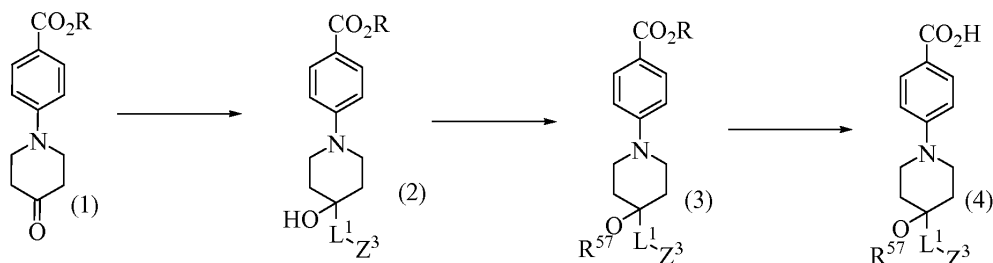
Схеми й опис експериментів

Наступні аббревіатури мають вказане нижче значення. ADDP означає 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин; Ad-mix-β означає суміш (DHQD)₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃ і K₂SO₄; 9-BBN означає 9-борабіцикло(3,3,1)нонан; Вос означає трет-бутоксикарбоніл; (DHQD)₂PHAL означає гідрохінідин 1,4-фталазиндіїлдіетиловий ефір; DBU означає 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен; DIBAL означає діізобутилалюмінійгідрид; DIEA означає діізопропілетиламін; DMAP означає N, N-диметиламінопіридин; DMF означає N, N-диметилформамід; dmpe означає 1,2-біс(диметилфосфіно)етан; DMSO означає диметилсульфоксид; 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-етилкарбодіїміду; Fmoc означає флуоренилметоксикарбоніл; HATU означає гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N'N'-тетраметилуронію; HMPA означає гексаметилфосфорамід; IPA означає ізопропіловий спирт; MP-BH₃ означає макропористий триетиламонійметилполістирол-ціаноборогідрид; TEA означає триетиламін; TFA означає трифтороцтову кислоту; ТГФ означає тетрагідрофуран; NCS означає N-хлорсукцинімід; NMM означає N-метилморфолін; NMP означає N-метилпіролідін; PPh₃ означає трифенілфосфін.

Наступні схеми представлені для забезпечення того, що вважається найбільш корисним і легким для розуміння описом процедур і концептуальних аспектів даного винаходу. Сполуки за даним винаходом можна одержати з використанням способів хімічного синтезу, приклади яких

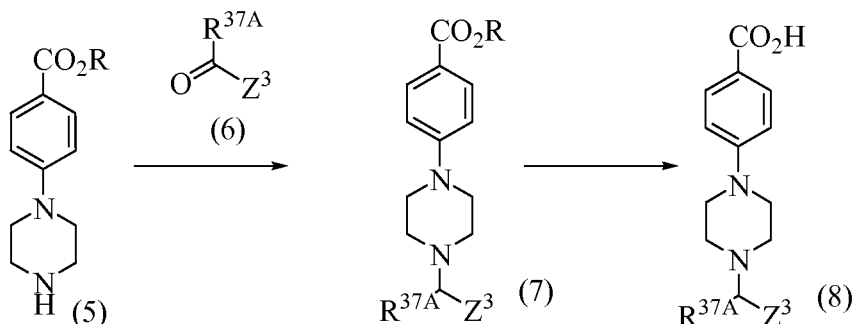
представлені в даній заявці. Повинно бути зрозуміло, що порядок стадій у способах може змінюватися, що можна використовувати інші реагенти, розчинники й реакційні умови замість тих, які конкретно вказані, що вразливі групи можуть бути захищені й можна здійснити видалення їх захисту, у міру необхідності.

5 Схема 1



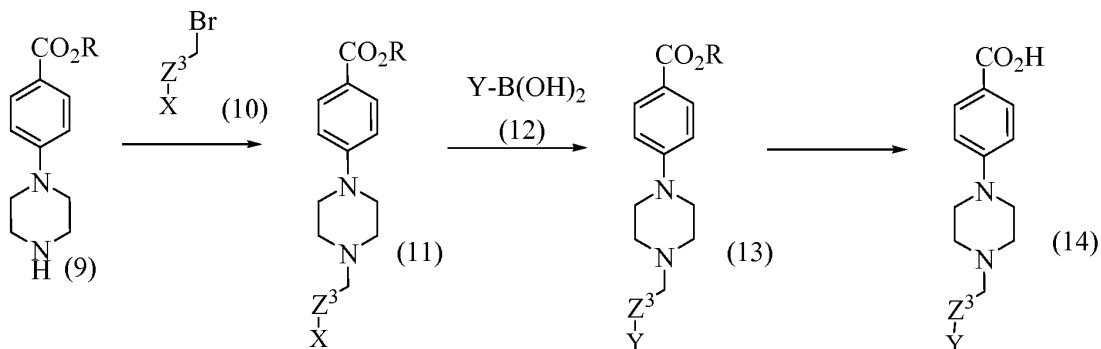
Сполуки формули (4) можна одержати, як презентовано на Схемі 1, і їх можна використовувати, як описано на Схемі 8, для одержання сполук формули (I), які є репрезентативними сполуками за даним винаходом. Сполуки формули (1), де R являє собою алкіл, можна перетворити в сполуки формули (2) з використанням $\text{Z}^3\text{L}^1\text{MgX}^1$, де X^1 являє собою галогенід, у розчиннику, такому як, але не обмежуючись цим, простий ефір або тетрагідрофуран. Сполуки формули (3) можна одержати зі сполук формули (2) з використанням сильної основи, такого як NaH, і $\text{R}^{57} \times 2$, де X^2 являє собою галогенід і R^{57} має значення, визначене в даній заявці. Сполуки формули (3), при їхній обробці водним розчином NaOH або LiOH, дадуть сполуки формули (4).

Схема 2



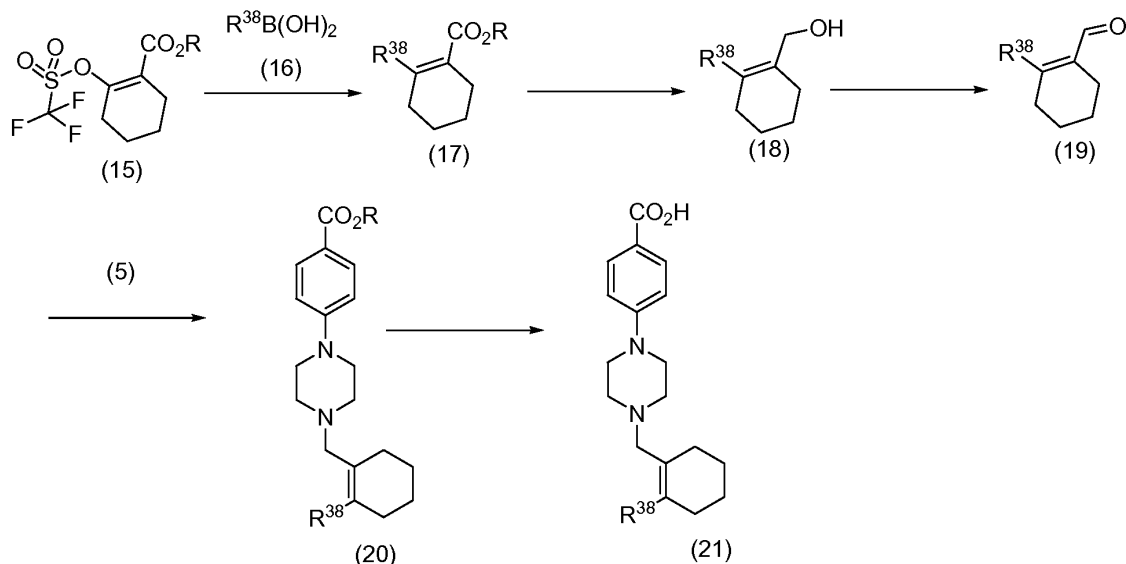
Як показано на Схемі 2, сполуки формули (5) можна піддати взаємодії зі сполуками формули (6) і відновником з одержанням сполук формули (7). Приклади відновника включають борогідрид натрію, ціаноборогідрид натрію, натрію триацетоксиборогідрид, ціаноборогідрид на полімерному носії й подібні. Реакцію типово здійснюють у розчиннику, такому як, але не обмежуючись цим, метанол, тетрагідрофуран і дихлорметан або їх суміші. Сполуки формули (8) можна одержати зі сполук формули (7), як описано на Схемі 1, і їх можна використовувати, як описано на Схемі 8, для одержання сполук формули (I).

Схема 3



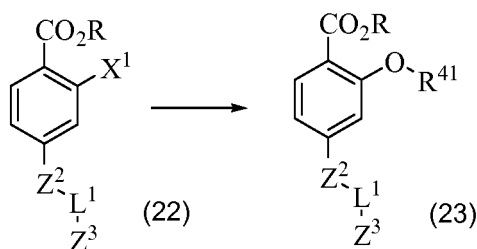
Сполуки формули (9) при їхній взаємодії зі сполукою Формули (10), де X являє собою галогенід або трифлат, і основою дають сполуку формули (11). Основи, корисні в цій реакції, включають триетиламін, діізопропілетиламін і подібні. Сполуки формули (13), де Y має значення, визначене в даній заявці для замісників в Z^3 , можна одержати зі сполук формули (11) і сполук формули (12) з використанням умов зв'язування по методу Сузукі, відомих фахівцям у даній галузі й легко доступних з літературних джерел. Сполуки формули (14) можна одержати зі сполук формули (13), як описано на Схемі 1, і їх можна використовувати, як описано на Схемі 8, для одержання сполуки формули (I).

Схема 4



Як показано на Схемі 4, сполуки формули (17) можна одержати зі сполук формули (15) і сполук формули (16), де R являє собою алкіл, і R^{38} має значення, визначене в даній заявці, з використанням умов зв'язування по методу Сузукі, відомих фахівцям у даній галузі й легко доступних з літературних джерел. Сполуки формули (17) можуть бути відновлені до сполук формули (18) з використанням відновника, такого як $LiAlH_4$, у розчиннику, такому як, але не обмежуючись цим, діетиловий ефір або ТГФ. Сполуки формули (19) можна одержати зі сполук формули (18) з використанням періодинану Десс-Мартіна або умов окиснення по методу Сверна, відомих фахівцям у даній галузі й легко доступних з літературних джерел. Сполуки формули (19) можна піддати взаємодії зі сполукою формули (5) і відновником з одержанням сполук формули (20). Приклади відновника включають борогідрид натрію, ціаноборогідрид натрію, триацетоксиборогідрид натрію, ціаноборогідрид на полімерному носії й подібні. Реакцію типово здійснюють у розчиннику, такому як, але не обмежуючись цим, метанол, тетрагідрофуран, 1,2-дихлоретан і дихлорметан або їх суміші. Сполуки формули (21) можна одержати зі сполук формули (20), як описано на Схемі 1, і їх можна використовувати, як описано на Схемі 8, для одержання сполуки формули (I).

Схема 5



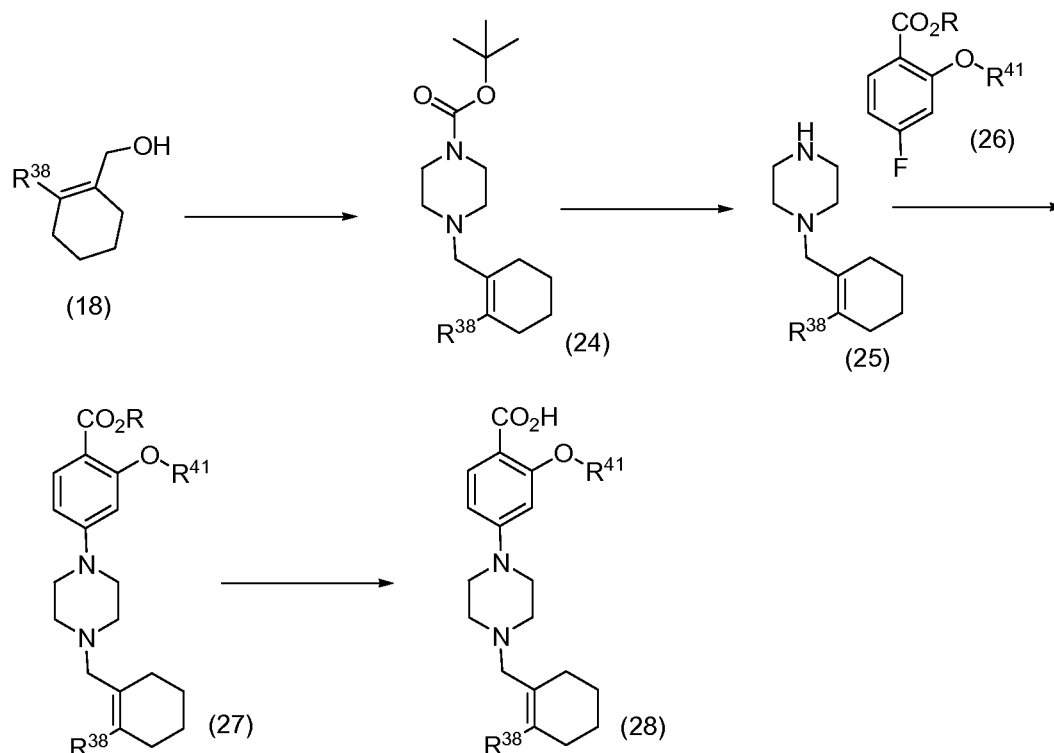
Як показано на Схемі 5, сполуки формули (22), де R являє собою алкіл, можна перетворити в сполуки формули (23) шляхом взаємодії перших, де X^1 являє собою Cl, Br, I або $CF_3SO_3^-$, і сполук формули $R^{41}-OH$ і каталізатора, з або без першої основи. Приклади каталізаторів включають комплекс трифторметансульфонату 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.

Сполуки формули (22) також можна перетворити в сполуки формули (23) шляхом взаємодії перших, коли X^1 являє собою Cl, F або NO_2 , і сполук формули $\text{R}^{41}\text{-OH}$ з першою основою.

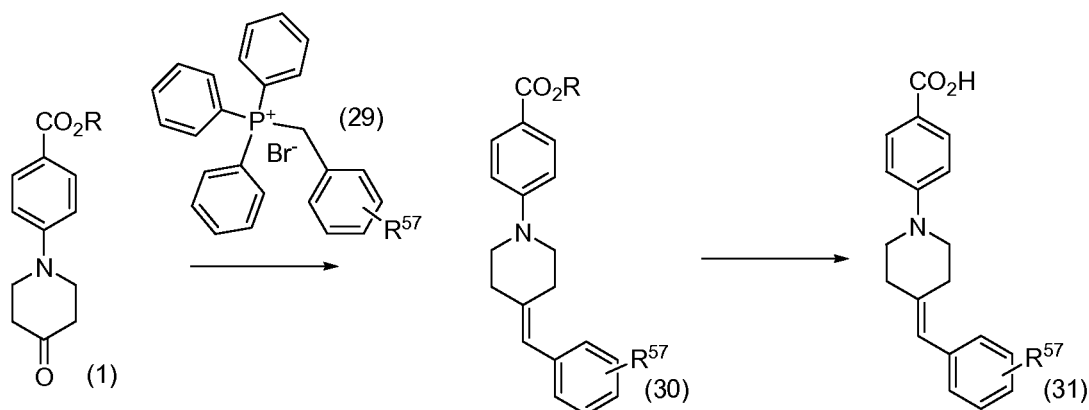
5 Приклади першої основи включають триетиламін, N, N-діізопропілетиламін, Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 і їх суміші.

Схема 6



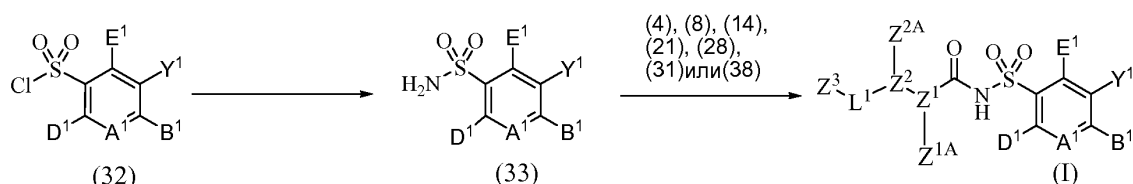
10 Сполуки формули (18) можна піддати взаємодії з мезилхлоридом і основою, такою як, але не обмежуючись цим, триетиламін, з наступною взаємодією з N-трет-
бутоксикарбонілпіперазином з одержанням сполук формули (24). Сполуки формули (25) можна
15 одержати шляхом взаємодії сполук формули (24) із триетилсиланом і трифтороцтовою
кислотою. Сполуки формули (25) можна піддати взаємодії зі сполуками формули (26) і HK_2PO_4 з
одержанням сполук формули (27) у розчиннику, такому як, але не обмежуючись цим,
диметилсульфоксид. Сполуки формули (28) можна одержати зі сполук формули (27), як
описано на Схемі 1, і їх можна використовувати, як описано на Схемі 8, для одержання сполук
формули (I).

20 Схема 7



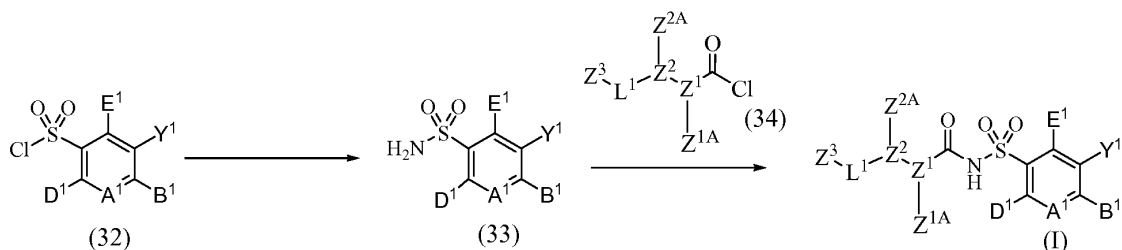
Як показано на Схемі 7, сполуки формули (1) можна піддати взаємодії з прийнятним трифенілфосфонійбромідом формули (29) і основою, такою як, але не обмежуючись цим, гідрид натрію або н-бутиллітій, з одержанням сполук формули (30). Реакцію типово здійснюють у розчиннику, такому як ТГФ або DMSO. Сполуки формули (31) можна одержати зі сполук формули (30), як описано на Схемі 1, і їх можна використовувати, як описано на Схемі 8, для одержання сполук формули (I).

Схема 8
або



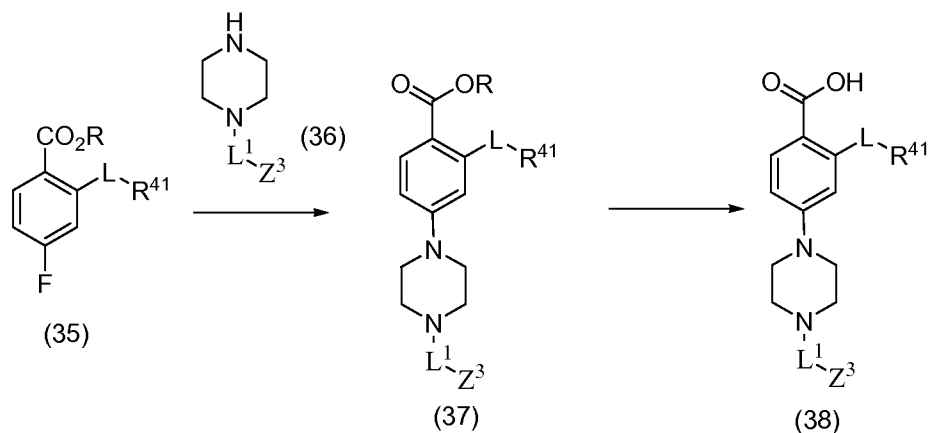
Як показано на Схемі 8, сполуки формули (32), які можуть бути отримані, як описано в даній заявці, можна перетворити в сполуки формули (33) шляхом взаємодії перших з аміаком. Сполуки формули (33) можна перетворити в сполуки формули (I) шляхом взаємодії перших і сполук формули (4), (8), (14), (21), (28), (31) або (38) і зв'язувального агента, з або без першої основи. Приклади зв'язувального агента включають гідрохлорид 1-етил-3-[3-(диметиламіно)пропіл]-карбодііміду, 1,1'-карбонілдіімідазол і гексафторфосфат бензотриазол-1-іл-окситрипіролідинофосфонію. Приклади першої основи включають триетиламін, N, N-діізопропілетиламін, 4-(диметиламіно)піридин і їх суміші.

Схема 9



Сполуки формули (33), отримані, як описано на Схемі 8, також можна перетворити в сполуки формули (I) шляхом взаємодії перших і сполук формули (34) і першої основи. Приклади першої основи включають, але не обмежуються цим, гідрид натрію, триетиламін, N, N-діізопропілетиламін, 4-(диметиламіно)піридин і їх суміші.

Схема 10

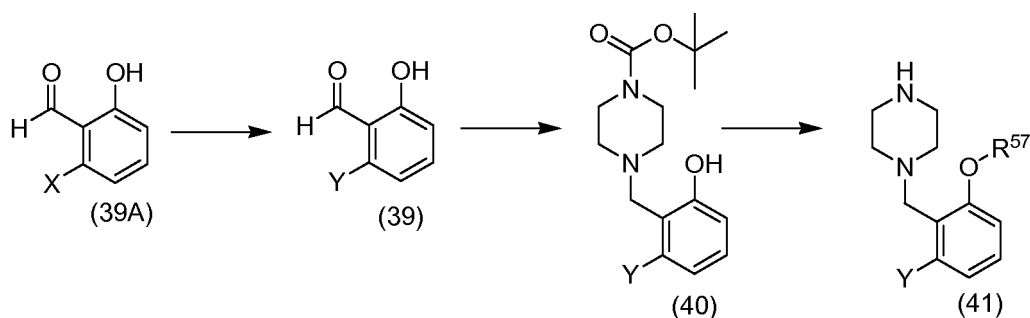


Як показано на Схемі 10, сполуки формули (35), де L являє собою зв'язок, алкіл, O, S, S(O), S(O)₂, NH і т. п., можна піддати взаємодії зі сполуками формули (36) з одержанням сполук формули (37). Реакцію типово здійснюють при підвищених температурах у розчиннику, такому як, але не обмежуючись цим, диметилсульфоксид, і може знадобитися використання основи,

такої як, але не обмежуючись цим, фосфат калію, карбонат калію й подібні. Сполуки формули (38) можна одержати зі сполук формули (37), як описано на Схемі 1, і їх можна використовувати, як описано на Схемі 8, для одержання сполук формули (I).

Схема 11

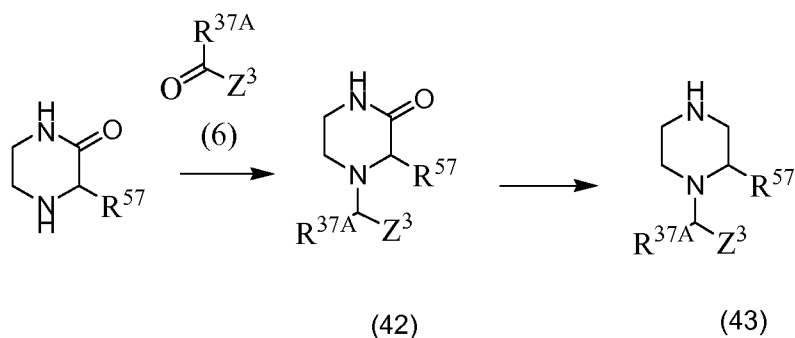
5



Сполуки формули (39), де Y має значення, визначене в даній заявці для замісників в Z^3 , можна одержати зі сполук формули (39A), де X являє собою галогенід або трифлат, і $Y-B(OH)_2$ з використанням умов зв'язування по методу Сузукі, відомих фахівцям у даній галузі й легко доступних з літературних джерел. Сполуки формули (39) можна піддати взаємодії з трет-бутилпіперазин-1-карбоксилатом і відновником, таким як триацетоксиборогидрид натрію, з одержанням сполук формули (40). Реакцію типово здійснюють у розчиннику, такому як, але не обмежуючись цим, метиленхлорид. Сполуки формули (41) можна одержати зі сполук формули (40) шляхом взаємодії останніх з $R^{57}X$, де X являє собою галогенід, і NaN у розчиннику, такому як N, N-диметилформамід, і потім отриману речовину можна обробити триетилсиланом і трифтороцтовою кислотою в дихлорметані. Сполуки формули (41) можна використовувати, як описано на Схемі 10, де L^1-Z^3 визначений у Формулі (41).

Схема 12

20



Як показано на Схемі 12, заміщені піперазин-2-они, де R^{57} являє собою алкіл, можна піддати взаємодії зі сполуками формули (6) і відновником, таким як триацетоксиборогидрид натрію, у дихлорметані з одержанням сполук формули (42). Сполуки формули (42) можуть бути відновлені до сполук формули (43) з використанням відновника, такого як, але не обмежуючись цим, алюмогидрид літію, у розчиннику, такому як, але не обмежуючись цим, тетрагідрофуран. Сполуки формули (43) можна використовувати, як описано на Схемі 10, де L^1-Z^3 визначений у Формулі (43).

Наступні приклади представлені для забезпечення того, що вважається найбільш корисним і легким для розуміння описом процедур і концептуальних аспектів даного винаходу. Представлені сполуки названі з використанням ACD/ChemSketch Version 5.06 (05 June 2001, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), ACD/ChemSketch Version 12.01 (13 May 2009), Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario) або ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Проміжні сполуки названі з використанням ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

ПРИКЛАД 1

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-біфеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 1А

трет-бутил 4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат

4'-Хлорбіфеніл-2-карбоксальдегід (4,1 г), трет-бутил піперазин-1-карбоксилат (4,23 г) і триацетоксиборогідрид натрію (5,61 г) в CH_2Cl_2 (60 мл) перемішували протягом 24 годин. Реакцію гасили метанолом і виливали в простий ефір. Розчин промивали водою й насиченим сольовим розчином, концентрували й хроматографували на силікагелі з використанням 2-25 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 1В

1-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперазин

Сполуку Прикладу 1А (3,0 г) і триетилсилан (1 мл) перемішували в CH_2Cl_2 (30 мл) і трифтороцтовій кислоті (30 мл) протягом 2 годин і реакційну суміш концентрували й потім здійснювали поглинання суміші в простий ефір і концентрували знову. Здійснювали поглинання отриманої речовини в дихлорметан (200 мл) і розчин NaHCO_3 (100 мл) і шари розділяли. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і конденсували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 1С

трет-бутил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-фторбензоат

Трет-бутил 4-бром-2-фторбензоат (14,0 г), сполуку Прикладу 1В (16,05 г), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0)) (1,40 г), 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфеніл (1,82 г) і K_3PO_4 (16,2 г) перемішували в 1,2-диметоксигексані (300 мл) при 80°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 10-20 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 1D

трет-бутил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

1H-Піроло[2,3-b]піридин-5-ол (167 мг), сполуку Прикладу 1С (500 мг) і Cs_2CO_3 (508 мг) перемішували в диметилсульфоксиді (5 мл) при 130°C протягом 24 годин. Суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом, промивали три рази водою й насиченим сольовим розчином і сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 25 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 1Е

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку Прикладу 1D (200 мг) і триетилсилан (1 мл) перемішували в дихлорметані (15 мл) і трифтороцтовій кислоті (15 мл) протягом 1 години. Суміш концентрували, здійснювали поглинання суміші в етилацетат, промивали два рази NaH_2PO_4 і насиченим сольовим розчином і сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували.

ПРИКЛАД 1F

3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

4-Фтор-3-нітробензолсульфонамід (2,18 г), 1-(тетрагідропіран-4-іл)метиламін (1,14 г) і триетиламін (1 г) перемішували в тетрагідрофурані (30 мл) протягом 24 годин. Розчин розбавляли етилацетатом, промивали розчином NaH_2PO_4 і насиченим сольовим розчином і сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували. Продукт одержували шляхом розтирання в порошок з етилацетату.

ПРИКЛАД 1G

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-біфеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно}феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Сполуку Прикладу 1Е (115 мг), сполуку Прикладу 1F (67 мг), гідрохлорид 1-етил-3-[3-(диметиламіно)пропіл]-карбодііміду (82 мг) і 4-диметиламінопіридин (26 мг) перемішували в CH_2Cl_2 (3 мл) протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували й хроматографували на силікагелі з використанням 0-5 % метанолу/етилацетат. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,48 (шир. с, 1H), 8,34 (шир. с, 1H), 8,31 (м, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,46 (м, 4H), 7,35 (м, 2H), 7,21 (дд, 1H), 6,76 (м, 4H), 6,28 (м, 2H), 3,02 (м, 2H), 2,89 (м, 4H), 2,80 (м, 4H), 2,40 (м, 3H), 1,59 (м, 2H), 1,25 (м, 4H), 0,87 (м, 2H).

ПРИКЛАД 2

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-біфеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 2А

4-(3-морфолінопропіламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання 3-(N-морфолініл)-пропіламіну замість 1-(тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 2В

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-біфеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 2A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,60 (шир. с, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,43 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,64 (м, 2H), 7,54 (д, 1H), 7,45 (м, 4H), 7,33 (м, 2H), 7,23 (дд, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,85 (м, 2H), 6,32 (д, 1H), 6,26 (д, 1H), 3,60 (м, 4H), 3,10 (м, 4H), 3,05 (м, 10H), 2,40 (м, 2H), 2,33 (м, 2H), 1,77 (м, 2H).

ПРИКЛАД 3

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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 3A

метил 4,4-диметил-2-(трифторметилсульфонілокси)циклогекс-1-енкарбоксилат

До суспензії промитого гексаном NaH (17 г) у дихлорметані (700 мл) додавали 5,5-диметил-2-метоксикарбонілциклогексанон (38,5 г) по краплях при 0°C. Після перемішування протягом 30 хвилин суміш охолоджували до -78°C і додавали трифтороцтовий ангідрид (40 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 24 годин. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 3B

метил 2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-енкарбоксилат

Сполуку Прикладу 3A (62,15 г), 4-хлорфенілборонову кислоту (32,24 г), CsF (64 г) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (2 г) в 2:1 суміші диметоксіетан/метанол (600 мл) нагрівали до 70°C протягом 24 годин. Суміш концентрували. Додавали простий ефір (4× 200 мл) і суміш фільтрували. Об'єднаний ефірний розчин концентрували з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 3C

(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метанол

До суміші LiBH_4 (13 г), сполуки Прикладу 3B (53,8 г) і простого ефіру (400 мл) додавали метанол (25 мл) повільно через шприц. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакцію гасили 1N розчином HCl при охолодженні льодом. Суміш розбавляли водою й екстрагували простим ефіром (3× 100 мл). Екстракти сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 0-30 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 3D

трет-бутил 4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-карбоксилат

Мезилхлорид (7,5 мл) додавали через шприц до сполуки Прикладу 3C (29,3 г) і триетиламіну (30 мл) в CH_2Cl_2 (500 мл) при 0°C і суміш перемішували протягом 1 хвилини. Додавали N-трет-бутоксикарбонілпіперазин (25 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суспензію промивали насиченим сольовим розчином, сушили, (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 10-20 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 3E

1-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин

Сполуку Прикладу 3D (1 г) перемішували в дихлорметані (10 мл), трифтороцтовій кислоті (10 мл) і триетилсилані (1 мл) протягом 1 години. Суміш концентрували, здійснювали поглинання в суміш дихлорметану (100 мл) і насиченого водного розчину Na_2CO_3 (20 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. Шари розділяли й органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 3F

5-бром-1-(триізопропілсиліл)-1H-піроло[2,3-b]піридин

До суміші 5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридину (15,4 г) у тетрагідрофурані (250 мл) додавали розчин 1M гексаметилдисилазиду літію в тетрагідрофурані (86 мл) і через 10 хвилин додавали TIPS-Cl (триізопропілхлорсилан) (18,2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли простим ефіром і отриманий розчин промивали два рази водою. Екстракти сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 10 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 3G

1-(триізопропілсиліл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ол

До суміші сполуки Прикладу 3F (24,3 г) у тетрагідрофурані (500 мл) при -78°C додавали 2,5M BuLi (30,3 мл). Через 2 хвилини додавали триметилборат (11,5 мл) і суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш виливали у воду, екстрагували три рази етилацетатом і об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт брали для поглинання в тетрагідрофуран (200 мл) при 0°C і додавали 1M NaOH (69 мл), з наступним додаванням 30 % розчину H_2O_2 (8,43 мл) і розчин

перемішували протягом 1 години. Додавали $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 г) і рН доводили до 4-5 за допомогою концентрованої HCl і твердого NaH_2PO_4 . Розчин екстрагували два рази етилацетатом і об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 5-25 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 3Н

метил 2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-4-фторбензоат

Суміш сполуки Прикладу 3Г (8,5 г), метил 2,4-дифторбензоату (7,05 г) і K_3PO_4 (9,32 г) у диглімі (40 мл) при 115°C перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли простим ефіром (600 мл) і промивали два рази водою й насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 2-50 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 3І

метил 2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Суміш сполуки Прикладу 3Н (1,55 г), сполуки Прикладу 3Е (2,42 г) і HK_2PO_4 (1,42 г) у диметилсульфоксиді (20 мл) при 135°C перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли простим ефіром (400 мл) і промивали 3× розчином 1М NaOH і насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 10-50 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 3J

2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку Прикладу 3І (200 мг) у діоксані (10 мл) і 1М NaOH (6 мл) при 50°C перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, додавали в розчин NaH_2PO_4 і екстрагували три рази етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином і концентрували з одержанням чистого продукту.

ПРИКЛАД 3К

трет-бутил 1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-ілкарбамат

Трет-бутил піперидин-4-ілкарбамат (45,00 г, 225 ммоль) і дигідро-2Н-піран-4(3Н)-он (24,74 г, 247 ммоль) додавали в дихлорметан (1000 мл). Додавали триацетоксиборогідрид натрію (61,90 г, 292 ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчин екстрагували за допомогою 1М гідроксиду натрію й сушили над безводним сульфатом натрію. Розчин фільтрували й концентрували й очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 10 % метанолу (у дихлорметані), збільшуючи до 20 % метанолу (у дихлорметані).

ПРИКЛАД 3L

дигідрохлорид 1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-аміну

Розчин сполуки Прикладу 3К (52,57 г, 185 ммоль) у дихлорметані (900 мл) обробляли 4М водним розчином HCl (462 мл) і розчин інтенсивно перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник видаляли в умовах вакууму з одержанням неочищеного продукту у вигляді дигідрохлоридної солі, яку використовували без додаткового очищення.

ПРИКЛАД 3М

3-нітро-4-(1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-іламіно)бензолсульфонамід

Сполуку Прикладу 3L (22,12 г, 86 ммоль) додавали до 1,4-діоксану (300 мл) і води (43 мл). Додавали триетиламін (43,6 мл, 31,6 г, 313 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі до повного розчинення сполуки Прикладу 3L. Додавали 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід і суміш нагрівали при 90 °C протягом 16 годин. Суміш охолоджували й розчинники видаляли в умовах вакууму. Додавали 10 % розчин метанолу (у дихлорметані) і розчин інтенсивно перемішували при кімнатній температурі до одержання вискодисперсної суспензії. Тверду речовину виділяли вакуумним фільтруванням і промивали дихлорметаном з одержанням чистого продукту.

ПРИКЛАД 3N

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)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1Е і використання сполуки Прикладу 3М замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,65 (шир. с, 1H), 8,53 (шир. с, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,00 (шир. с, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,12 (м, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,37 (д, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,95 (м, 2H), 3,05 (м, 10H), 2,73 (м, 4H), 2,17 (м, 10H), 1,95 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 4

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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

5 ПРИКЛАД 4А

4-(1-метилпіперидин-4-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання 4-аміно-N-метилпіперидину замість 1-(тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 4В

10 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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 4A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,65 (шир. с, 1H), 8,55 (шир. с, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,35 (м, 2H), 7,18 (дд, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (д, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,09 (м, 8H), 2,77 (м, 2H), 2,05-2,30 (м, 10H), 1,95 (с, 3H), 1,39 (т, 2H), 1,24 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 5

20 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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 5А

3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

25 Суміш 4-фтор-3-нітробензолсульфонаміду (2,18 г), 1-(тетрагідропіран-4-іл)метиламіну (1,14 г) і триетиламіну (1 г) у тетрагідрофурані (30 мл) перемішували протягом ночі, нейтралізували за допомогою концентрованої HCl і концентрували. Залишок суспендували в етилацетаті й осаджені частинки збирали, промивали водою й сушили з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

30 ПРИКЛАД 5В

метил 4,4-диметил-2-(трифторметилсульфонілокси)циклогекс-1-енкарбоксилат

До суспензії промитого гексаном NaH (17 г) у дихлорметані (700 мл) додавали 5,5-диметил-2-метоксикарбонілциклогексанон (38,5 г) по краплях при 0°C. Після перемішування протягом 30 хвилин суміш охолоджували до -78°C і додавали трифтороцтовий ангідрид (40 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 24 годин. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 5С

метил 2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-енкарбоксилат

40 Сполуку Прикладу 5В (62,15 г), 4-хлорфенілборонову кислоту (32,24 г), CsF (64 г) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (2 г) в 2:1 суміші диметоксіетан/метанол (600 мл) нагрівали до 70°C протягом 24 годин. Суміш концентрували. Додавали простий ефір (4× 200 мл) і суміш фільтрували. Об'єднаний ефірний розчин концентрували з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 5D

45 (2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метанол

До суміші LiBH₄ (13 г), сполуки Прикладу 5С (53,8 г) і простого ефіру (400 мл), додавали метанол (25 мл) повільно через шприц. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакцію гасили 1N розчином HCl при охолодженні льодом. Суміш розбавляли водою й екстрагували простим ефіром (3× 100 мл). Екстракти сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 0-30 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 5Е

трет-бутил 4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-карбоксилат

55 Мезилхлорид (7,5 мл) додавали через шприц до сполуки Прикладу 5D (29,3 г) і триетиламіну (30 мл) в CH₂Cl₂ (500 мл) при 0°C і суміш перемішували протягом 1 хвилини. Додавали N-трет-бутоксикарбонілпіперазин (25 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суспензію промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 10-20 % етилацетату/гексан.

60 ПРИКЛАД 5F

1-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин

Сполуку Прикладу 5E (200 мг) і триетилсилан (1 мл) перемішували в дихлорметані (15 мл) і трифтороцтовій кислоті (15 мл) протягом 1 години. Суміш концентрували, здійснювали поглинання суміші в етилацетат, промивали два рази NaH_2PO_4 і насиченим сольовим розчином і сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували.

5 ПРИКЛАД 5G

5-бром-1-(триізопропілсиліл)-1H-піроло[2,3-b]піридин

До суміші 5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридину (15,4 г) у тетрагідрофурані (250 мл) додавали 1M гексаметилдисилазид літію в тетрагідрофурані (86 мл) і через 10 хвилин додавали TIPS-Cl (триізопропілхлорсилан) (18,2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли простим ефіром і отриманий розчин промивали два рази водою. Екстракти сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 10 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 5H

1-(триізопропілсиліл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ол

До суміші сполуки Прикладу 5G (24,3 г) у тетрагідрофурані (500 мл) при -78°C додавали 2,5M BuLi (30,3 мл). Через 2 хвилини додавали триметилборат (11,5 мл) і суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш виливали у воду, екстрагували три рази етилацетатом і об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт брали для поглинання в тетрагідрофуран (200 мл) при 0°C і додавали 1M NaOH (69 мл), з наступним додаванням 30 % H_2O_2 (8,43 мл) і розчин перемішували протягом 1 години. Додавали $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 г) і рН доводили до 4-5 за допомогою концентрованої HCl і твердого NaH_2PO_4 . Розчин екстрагували два рази етилацетатом і об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 5-25 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 5I

метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-фторбензоат

Суміш сполуки Прикладу 5H (8,5 г), метил 2,4-дифторбензоату (7,05 г) і K_3PO_4 (9,32 г) у диглімі (40 мл) при 115°C перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли простим ефіром (600 мл) і промивали два рази водою й насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 2-50 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 5J

метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Суміш сполуки Прикладу 5I (1,55 г), сполуки Прикладу 5F (2,42 г) і HK_2PO_4 (1,42 г) у диметилсульфоксиді (20 мл) при 135°C перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли простим ефіром (400 мл) і промивали 3× розчином 1M NaOH і насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 10-50 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 5K

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку Прикладу 5J (200 мг) у діоксані (10 мл) і 1M NaOH (6 мл) при 50°C перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, додавали до розчину NaH_2PO_4 і екстрагували три рази етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином і концентрували з одержанням чистого продукту.

ПРИКЛАД 5L

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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Сполуку Прикладу 5K (3,39 г), сполука Прикладу 5A (1,87 г), гідрохлорид 1-етил-3-[3-(диметиламіно)пропіл]-карбодііміду (2,39 г) і 4-диметиламінопіридин (1,09 г) перемішували в CH_2Cl_2 (40 мл) протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували й хроматографували на силікагелі з використанням 25-100 % етилацетату/гексан, потім 10 % метанолу/етилацетат з 1 % оцтової кислоти, з одержанням продукту (1,62 г, 32 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) 11,65 (шир. с, 1H), 8,55 (шир. с, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,89 (дд, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,33 (д, 2H), 7,08 (м, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,30 (м, 4H), 3,07 (м, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,18 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,61 (дд, 2H), 1,38 (м, 2H), 1,24 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 6

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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 6A

5 4-(4-метилпіперазин-1-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

В 50-мл круглодонну колбу завантажували 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід (1 г, 4,23 ммоль), дигідрохлорид 4-метилпіперазин-1-аміну (1 г, 5,32 ммоль) і N¹,N¹,N²,N²-тетраметилетан-1,2-діамін (3 мл, 20,01 ммоль) у діоксані (10 мл). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Після цього реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, сіль відфільтровували через лійку Бюхнера й розчинник видаляли у вакуумі. Неочищений продукт вносили в колонку із силікагелем (Analox, SF65-200 г) і очищали з використанням для елюювання 0-5 % метанолу в дихлорметані.

ПРИКЛАД 6B

15 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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 6A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,65 (шир. с, 1H), 9,09 (шир. с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,24 (дд, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,50 (м, 4H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,64 (дд, 1H), 6,35 (д, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,04 (м, 4H), 2,89 (м, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,17 (м, 6H), 1,95 (шир. с, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,05 (м, 4H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 7

25 2-(9H-карбазол-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 7A

етил 2-(9H-карбазол-4-ілокси)-4-фторбензоат

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання етил 2,4-дифторбензоату замість метил 2,4-дифторбензоату й використання 4-гідроксикарбазолу замість сполуки Прикладу 3G у Прикладі 3H.

ПРИКЛАД 7B

етил 2-(9H-карбазол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 7A замість сполуки Прикладу 3H у Прикладі 3I.

ПРИКЛАД 7C

2-(9H-карбазол-4-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 7B замість сполуки Прикладу 3I у Прикладі 3J, за винятком того, що в даному прикладі після завершення реакції додавали воду й 2н розчин HCl для доведення pH до 2 і HCl сіль продукту екстрагували з використанням CHCl₃/CH₃OH.

ПРИКЛАД 7D

45 2-(9H-карбазол-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

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 7C замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 4A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G, за винятком того, що в даному прикладі очищення здійснювали за допомогою препаративної ВЕРХ із використанням C18 колонки, 250×50 мм, 10 мкм, і елювали з використанням градієнта 20-100 % CH₃CN vs. 0,1 % трифтороцтової кислоти у воді, з одержанням продукту у вигляді бістрифторацетатної солі. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,82 (шир. с, 1H), 11,40 (с, 1H), 9,70, 9,40 (обидва дуже шир. с, усього 2H), 8,40 (д, 1H), 8,10 (шир. д, 1H), 7,90 (шир. д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,38 (м, 3H), 7,22 (м, 2H), 7,07 (м, 4H), 6,78 (дд, 1H), 6,43 (дд, 1H), 6,19 (с, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,60, 3,30, 3,10, 2,80 (усі шир. м, усього 11H), 2,20, 2,10, 2,00 (усі шир. м, усього 8H), 1,78 (м, 2H), 1,42 (м, 2H), 1,25 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 8

60 2-(9H-карбазол-4-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-[(3-піролідин-1-іл)пропіл]аміно]феніл)сульфоніл)бензамід

ПРИКЛАД 8A

3-нітро-4-(3-(піролідин-1-іл)пропіламіно)бензолсульфонамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання 3-(піролідин-1-іл)пропан-1-аміну замість 1-(тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 8B

2-(9H-карбазол-4-ілокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(3-піролідин-1-ілпропіл)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 7C замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 8A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G, за винятком того, що в даному прикладі очищення здійснювали за допомогою препаративної ВЕРХ із використанням C18 колонки, 250×50 мм, 10 мкм, і елюювали з використанням градієнта 20-100 % CH₃CN vs. 0,1 % трифтороцтової кислоти у воді, з одержанням продукту у вигляді бістрифторацетатної солі. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,80 (шир. с, 1H), 11,42 (с, 1H), 9,50, 9,25 (обидва дуже шир. с, усього 2H), 8,58 (шир.т, 1H), 8,43 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,38 (м, 3H), 7,23 (м, 2H), 7,07 (м, 3H), 6,93 (д, 1H), 6,78 (дд, 1H), 6,44 (дд, 1H), 6,18 (с, 1H), 3,70, 3,60, 3,20, 3,00 (усе шир. м, усього 18H), 2,18 (шир. м, 2H), 2,00-180 (модульований, 8H), 1,42 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 9

Транс-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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 9A

Транс-трет-бутил 4-морфоліноциклогексилкарбамат

Розчин трет-бутил-4-аміноциклогексилкарбамату (20,32 г, 95 ммоль), біс(2-брометил)ового ефіру (14,30 мл, 114 ммоль) і триетиламіну (33,0 мл, 237 ммоль) в N, N-диметилформаміді (200 мл) перемішували протягом 16 годин при 70 °C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували й продукт екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розчином карбонату натрію (15 % аq.), сушили й концентрували. Продукт використовували на наступній стадії без очищення.

ПРИКЛАД 9B

дигідрохлорид транс-4-морфоліноциклогексанаміну

До розчину транс-трет-бутил-4-морфоліноциклогексилкарбамату (19,2 г, 67,5 ммоль) у дихлорметані (100 мл) додавали HCl (100 мл, 400 ммоль) (4M у діоксані) і реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли простим ефіром і тверду сіль відфільтровували й сушили в печі.

ПРИКЛАД 9C

Транс-4-(4-морфоліноциклогексиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Розчин дигідрохлориду транс-4-морфоліноциклогексанаміну (5 г, 19,44 ммоль), 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (4,32 г, 19,63 ммоль) і триетиламіну (20 мл, 143 ммоль) у тетрагідрофурані (60 мл) перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Твердий продукт відфільтровували, промивали тетрагідрофураном, простим ефіром, дихлорметаном (3×) і сушили в умовах вакууму.

ПРИКЛАД 9D

Транс-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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 9C замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,61 (шир. с, 1H), 8,49 (шир. с, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,99 (шир. с, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 7,01 (м, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,36 (д, 1H), 6,21 (д, 1H), 3,60 (м, 4H), 3,04 (м, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,57 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,18 (м, 6H), 2,05 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,38 (м, 6H), 1,15 (м, 3H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 10

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

ПРИКЛАД 10A

4-(2-метоксіетиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання 2-метоксіетиламіну замість 1-(тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 10B

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

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 10A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,65 (шир. с, 1H), 8,58-8,49 (м, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,34 (м, 2H), 7,06 (м, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,61-3,51 (м, 4H), 3,31 (с, 3H), 3,07 (м, 4H), 2,74 (м, 2H), 2,17 (м, 6H), 1,95 (шир. с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 11

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

ПРИКЛАД 11A

(S)-3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-3-іл)метиламіно)бензолсульфонамід і

(R)-3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-3-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

Сполуки цього Прикладу одержували шляхом використання (тетрагідро-2H-піран-3-іл)метанаміну замість 1-(тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 11B

(S)-3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-3-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

Рацемічну суміш Прикладу 11A розділяли за допомогою хіральної SFC на колонці AD (21 мм в.д. ×250 мм у довжину) з використанням градієнта 10-30 % 0,1 % діетиламіну метанол в CO₂ протягом 15 хвилин (температура печі: 40°C; швидкість потоку: 40 мл/хвилина) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 11C

(R)-3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-3-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

Рацемічну суміш Прикладу 11A розділяли за допомогою хіральної SFC на колонці AD (21 мм в.д. ×250 мм у довжину) з використанням градієнта 10-30 % 0,1 % діетиламіну метанол в CO₂ протягом 15 хвилин (температура печі: 40°C; швидкість потоку: 40 мл/хвилина) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 11D

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

До суміші сполуки Прикладу 3J (59,8 мг, 0,105 ммоль), сполуки Прикладу 11B (33 мг, 0,105 ммоль) і N, N-диметилпіридин-4-аміну (38,4 мг, 0,314 ммоль) у дихлорметані (5 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-[3-(диметиламіно)пропіл]-карбодііміду (24,07 мг, 0,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ на колонці C18 з використанням градієнта 40-60 % ацетонітрилу/0,1 % трифтороцтової кислоти у воді з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді трифторацетатної солі. Сіль трифтороцтової кислоти розчиняли в дихлорметані (6 мл) і промивали 50 % водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,68 (с, 1H), 11,40 (шир.с, 1H), 8,53-8,58 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,47-7,54 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,02-7,09 (м, 3H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,79 (дд, 1H), 3,69-3,73 (м, 1H), 3,22-3,37 (м, 3H), 3,16-3,21 (м, 1H), 3,07 (с, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,09-2,24 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,86-1,93 (м, 1H), 1,79-1,85 (м, 1H), 1,58-1,64 (м, 1H), 1,42-1,51 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 1,25-1,34 (м, 1H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 12

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 12A

4-((1,4-діоксан-2-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

(1,4-Діоксан-2-іл)метанол (380 мг, 3,22 ммоль) у тетрагідрофурані (30 мл) обробляли розчином гідриду натрію (60 %) (245 мг, 6,13 ммоль) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані й додавали 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (675 мг, 3,06 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і додавали ще одну порцію гідриду натрію (60 %) (245 мг, 6,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі й гасили крижаною водою (3 мл). Мутну суміш фільтрували й фільтрат концентрували. Залишок розтирали в порошок з метанолом з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 12B

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 12A замість сполуки Прикладу 11B. ^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 11,42 (шир. с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,03 (д, 2H), 7,48-7,55 (м, 3H), 7,41 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,21 (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), 3,41-3,51 (м, 2H), 3,05-3,17 (м, 4H), 2,83 (шир. с, 2H), 2,27 (шир. с, 4H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 13

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

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 11C замість сполуки Прикладу 11B. Спектри протонного ЯМР сполуки Прикладу 13 і сполуки Прикладу 11D є ідентичними. ^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 11,40 (шир. с, 1H), 8,53-8,58 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,47-7,54 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,02-7,09 (м, 3H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,79 (дд, 1H), 3,69-3,73 (м, 1H), 3,22-3,37 (м, 3H), 3,16-3,21 (м, 1H), 3,07 (с, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,09-2,24 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,86-1,93 (м, 1H), 1,79-1,85 (м, 1H), 1,58-1,64 (м, 1H), 1,42-1,51 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 1,25-1,34 (м, 1H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 14

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-(2-нафтилсульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням нафталин-2-сульфонаміду (47 мг, 0,227 ммоль) замість сполуки Прикладу 11B. ^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,82 (с, 1H), 11,69 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,97 (дд, 2H), 7,82 (дд, 1H), 7,66-7,71 (м, 1H), 7,63 (т, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,47-7,52 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,18 (с, 1H), 3,04 (с, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,10-2,20 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 15

4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 15A

метил 6,6-диметил-4-оксотетрагідро-2H-піран-3-карбоксилат

До суспензії промитого гексаном NaH (0,72 г, 60 % у мінеральному маслі) у тетрагідрофурані (30 мл) додавали розчин 2,2-диметилдигідро-2H-піран-4(3H)-ону (2,0 г) у тетрагідрофурані (20 мл). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Диметилкарбонат (6,31 мл) додавали по краплях через шприц. Суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 4 годин. LC/MS аналіз показав очікуваний продукт як основний продукт. Суміш підкислювали за допомогою 5 % HCl і екстрагували дихлорметаном (100 мл \times 3) і промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Після розпарювання неочищений продукт завантажували в колонку і елюювали 10 % розчином етилацетату в гексані з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 15B

метил 6,6-диметил-4-(трифторметилсульфонілокси)-5,6-дигідро-2H-піран-3-карбоксилат

До охолодженої (0°C) перемішуваної суспензії NaH (0,983 г, 60 % у мінеральному маслі) у простому ефірі (50 мл) додавали сполуку Прикладу 15A (3,2 г). Суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин перед додаванням Tf_2O (4,2 мл). Суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляли простим ефіром (200 мл) і промивали 5 % розчином HCl, водою й насиченим сольовим розчином. Після сушіння над Na_2SO_4 і випарювання розчинника одержували неочищений продукт, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

ПРИКЛАД 15C

метил 4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-карбоксилат

До розчину сполуки Прикладу 15B (2,88 г), 4-хлорфенілборонової кислоти (1,88 г) і $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,578 г) у толуолі (40 мл) і етанолі (10 мл) додавали 2н розчин Na_2CO_3 (10 мл). Суміш перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш розбавляли простим ефіром (300 мл) і промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Після випарювання розчинника залишок завантажували в колонку і елюювали розчином 3 % етилацетату в гексані з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 15D

(4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл)метанол

До розчину сполуки Прикладу 15C (1,6 г) у простому ефірі (20 мл) додавали LiAlH_4 (1,2 г). Суміш перемішували протягом 4 годин. Суміш підкислювали обережно за допомогою 5 % HCl і екстрагували етилацетатом (100 мл $\times 3$) і промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Після концентрування неочищений продукт завантажували в колонку і елюювали за допомогою 10 % етилацетату в гексані з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 15E

4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-карбальдегід

До розчину оксалілхлориду (1,1 г) у дихлорметані (30 мл) при -78°C додавали диметилсульфоксид (6,12 мл). Суміш перемішували при вказаній температурі протягом 30 хвилин і потім додавали розчин сполуки Прикладу 15D (1,2 г) у дихлорметані (10 мл). Суміш перемішували при -78°C протягом 2 годин перед додаванням триетиламіну (10 мл). Суміш перемішували протягом ночі й температурі давали підвищитися до кімнатної температури. Суміш розбавляли простим ефіром (300 мл) і промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Концентрування розчинника й колонкове очищення (5 % етилацетату в гексані) давали продукт.

ПРИКЛАД 15F

метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(піперазин-1-іл)бензоат

Суміш сполуки Прикладу 3H (20,5 г) і піперазину (37,0 г) у диметилсульфоксиді (200 мл) нагрівали до 110°C протягом 24 годин і суміші давали охолонути до кімнатної температури. Суміш виливали у воду (1 л), екстрагували три рази дихлорметаном і об'єднані екстракти промивали $2\times$ водою й насиченим сольовим розчином і фільтрували й концентрували з одержанням чистого продукту.

ПРИКЛАД 15G

метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

До розчину сполуки Прикладу 15E (100 мг) і сполуки Прикладу 15F (177 мг) у дихлорметані (10 мл) додавали триацетоксиборогідрид натрію (154 мг). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом (200 мл) і промивали 2 % розчином NaOH , водою й насиченим сольовим розчином. Після сушіння над Na_2SO_4 суміш фільтрували й розчинник випарювали в умовах вакууму. Залишок завантажували в колонку і елюювали за допомогою 30 % етилацетату в гексані з одержанням чистого продукту.

ПРИКЛАД 15H

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

До розчину сполуки Прикладу 15G (254 мг) у 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. Суміш потім нейтралізували за допомогою 5 % HCl і розбавляли етилацетатом (200 мл). Після промивання насиченим сольовим розчином суміш сушили над Na_2SO_4 . Фільтрування й випарювання розчинника давали продукт.

ПРИКЛАД 15I

4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 1G, замінюючи сполуку Прикладу 1E сполукою Прикладу 15H. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,68 (шир. с, 1H), 11,42 (с, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,48-7,54 (м, 3H), 7,38 (д, 2H), 7,12 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,85 (м, 2H), 3,27 (м, 6H), 3,07 (м, 2H), 2,84 (м, 2H), 2,14 (м, 5H), 1,92 (м, 1H), 1,42 (м, 2H), 1,24 (м, 2H), 1,10 (с, 6H).

ПРИКЛАД 16

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-[(2-метоксіетил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 16A

4-(2-метоксіетиламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

Розчин 4-фтор-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонаміду (1,536 г, 5 ммоль), 2-метоксиетанаміну (0,376 г, 5 ммоль) і триетиламіну (1,939 г, 15 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (30 мл) нагрівали при 55°C протягом 3 годин. Розчин розбавляли етилацетатом, промивали водою й насиченим сольовим розчином і сушили (Na_2SO_4), фільтрували й фільтрат концентрували. Неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

ПРИКЛАД 16B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([2-метоксietил)аміно]-3-([трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 16A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (шир. с, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,51 (м, 4H), 3,28 (с, 3H), 3,06 (м, 4H), 2,75 (м, 2H), 2,17 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 17

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-([4-([тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]-3-([трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)бензамід

ПРИКЛАД 17A

4-([тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно]-3-([трифторметил)сульфоніл)бензолсульфонамід
Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання 1-(тетрагідропіран-4-іл)метиламіну замість 2-метоксietанаміну в Прикладі 16A.

ПРИКЛАД 17B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-([4-([тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]-3-([трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)бензамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 17A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,70 (шир. с, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,05 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,18 (д, 1H), 3,85 (м, 2H), 3,25 (м, 4H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (м, 2H), 2,17 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,84 (м, 1H), 1,54 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,24 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 18

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

ПРИКЛАД 18A

метил 2-(1H-індол-5-ілокси)-4-фторбензоат

Суміш 5-гідроксііндолу (8,5 г), метил 2, 4-дифторбензоату (7,05 г) і K₃PO₄ (9,32 г) у диглімі (40 мл) при 115°C перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли простим ефіром (600 мл) і промивали два рази водою й насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 2-50 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 18B

метил 2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)бензоат

Суміш сполуки Прикладу 18A (1,7 г), сполуки Прикладу 3E (1,8 г) і HK₂PO₄ (1,21 г) у диметилсульфоксиді (20 мл) при 135°C перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли простим ефіром (400 мл) і промивали 3× розчином 1M NaOH і насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 10-50 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 18C

2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполука Прикладу 18B (200 мг) у діоксані (10 мл) і 1M NaOH (6 мл) при 50°C перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, додавали до розчину NaH₂PO₄ і екстрагували три рази етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином і концентрували з одержанням чистого продукту.

ПРИКЛАД 18D

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

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, замінюючи сполуку Прикладу 3J сполукою Прикладу 18C і замінюючи сполуку Прикладу 11B сполукою Прикладу 1F. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) 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 (з, 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 19

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-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, замінюючи сполуку Прикладу 11B сполукою Прикладу 9B і замінюючи сполуку Прикладу 3J сполукою Прикладу 18C. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 12,29 (с, 1H), 9,29 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,37 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,32 (дд, J=9,3, 2,3 Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,52-7,57 (м, 2H), 7,39-7,47 (м, 3H), 7,10 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,05-7,08 (м, 2H), 6,90 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,74 (дд, J=9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,59-6,63 (м, 1H), 6,55 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,72-3,78 (м, 4H), 3,33-3,43 (м, 1H), 2,99-3,09 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,46-2,54 (м, 4H), 2,16-2,29 (м, 3H), 2,09-2,14 (м, 4H), 2,05 (д, J=11,9 Гц, 2H), 1,97 (д, J=1,8 Гц, 2H), 1,87 (д, J=11,6 Гц, 2H), 1,19-1,42 (м, 6H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 20

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-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, замінюючи сполуку Прикладу 11B сполукою Прикладу 10A і замінюючи сполуку Прикладу 3J сполукою Прикладу 18C. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,20 (шир. с, 1H) 11,15 (с, 1H) 8,59 (м, 2H) 7,81 (дд, 1H) 7,50 (д, 1H) 7,36 (м, 4H) 7,08 (м, 4H) 6,85 (дд, 1H) 6,65 (дд, 1H) 6,38 (м, 1H) 6,14 (м, 1H) 3,58 (м, 4H) 3,30 (с, 3H) 3,03 (м, 4H) 2,73 (с, 2H) 2,15 (м, 6H) 1,96 (с, 2H) 1,38 (т, 2H) 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 21

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-{[(3S)-тетрагідро-2Н-піран-3-ілметил]аміно}феніл)сульфоніл]бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, замінюючи сполуку Прикладу 3J сполукою Прикладу 18C. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 2H), 8,53-8,65 (м, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,38-7,44 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,02-7,09 (м, 3H), 6,82-6,92 (м, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,68-3,82 (м, 2H), 3,22-3,32 (м, 2H), 3,13-3,22 (м, 1H), 3,03 (с, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,09-2,23 (м, 6H), 1,78-1,98 (м, 4H), 1,56-1,66 (м, 1H), 1,43-1,51 (м, 1H), 1,37 (т, 2H), 1,22-1,33 (м, 1H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 22

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-{[(3R)-тетрагідро-2Н-піран-3-ілметил]аміно}феніл)сульфоніл]бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 11C замість сполуки Прикладу 11B і з використанням сполуки Прикладу 18C замість сполуки Прикладу 3J. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 2H), 8,53-8,65 (м, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,38-7,44 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,02-7,09 (м, 3H), 6,82-6,92 (м, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,68-3,82 (м, 2H), 3,22-3,32 (м, 2H), 3,13-3,22 (м, 1H), 3,03 (с, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,09-2,23 (м, 6H), 1,78-1,98 (м, 4H), 1,56-1,66 (м, 1H), 1,43-1,51 (м, 1H), 1,37 (т, 2H), 1,22-1,33 (м, 1H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 23

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

ПРИКЛАД 23A

метил 2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(піперазин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 15F, замінюючи сполуку Прикладу 3H сполукою Прикладу 18A.

ПРИКЛАД 23B

метил 2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 15G, замінюючи сполуку Прикладу 15F сполукою Прикладу 23A.

ПРИКЛАД 23C

2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 15H, замінюючи сполуку Прикладу 15G сполукою Прикладу 23B.

ПРИКЛАД 23D

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

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, замінюючи сполуку Прикладу 11B сполукою Прикладу 1F і замінюючи сполуку Прикладу 3J сполукою Прикладу 23C. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,20 (шир. с, 1H), 11,17 (с, 1H), 8,63 (т, 1H), 8,59 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,36 (м, 3H), 7,13 (м, 2H), 6,86 (дд, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H),

6,15 (д, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,85 (м, 3H), 3,50 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 3,24 (м, 4H), 3,02 (м, 4H), 2,82 (м, 2H), 2,16 (м, 2H), 1,61 (м, 3H), 1,25 (м, 4H), 1,17 (с, 6H).

ПРИКЛАД 24

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 24A

3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)бензолсульфонамід

(Тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанол (2,0 г) у тетрагідрофурані (20 мл) обробляли за допомогою 60 % NaN (1,377 г). Розчин перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. До цього розчину додавали 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (2,84 г) по порціях. Реакційну суміш перемішували ще протягом 2 годин. Суміш виливали у воду, нейтралізували 10 % розчином HCl і екстрагували етилацетатом три рази. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням для елюювання 20-60 % етилацетату в гексані.

ПРИКЛАД 24B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 24A замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,00-8,02 (м, 2H), 7,50-7,53 (м, 3H), 7,34-7,36 (м, 3H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (д, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,06 (д, 2H), 3,88 (дд, 2H), 3,08 (с, 4H), 2,80 (с, 2H), 2,25 (с, 4H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,63-1,66 (м, 2H), 1,52-1,55 (м, 1H), 1,33-1,40 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 25

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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 25A

4-([1,4-діоксан-2-іл)метиламіно]-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 1F, з використанням (1,4-діоксан-2-іл)метанаміну замість (тетрагідропіран-4-іл)метанаміну.

ПРИКЛАД 25B

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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 25A замість сполуки Прикладу 11B. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,66 (с, 1H), 11,38 (с, 1H), 8,53-8,59 (м, 2H), 8,03 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,46-7,54 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,09 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,75-3,86 (м, 3H), 3,58-3,68 (м, 2H), 3,45-3,52 (м, 2H), 3,35-3,43 (м, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,17 (д, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 26

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-((2,2,2-трифторетил)аміно)феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 26A

3-нітро-4-(2,2,2-трифторетиламіно)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 2,2,2-трифторетанаміну замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 26B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-((2,2,2-трифторетил)аміно)феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 26A замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,48 (с, 1H), 8,40 (м, 2H), 7,90 (д, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,25 (д, 1H), 7,06 (м, 3H), 6,61 (дд, 1H), 6,26 (м, 2H), 4,32 (м, 2H), 3,00 (м, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,19 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 27

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-((3,3,3-трифторпропіл)аміно)феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 27A

3-нітро-4-(3,3,3-трифторпропіламіно)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 3,3,3-трифторпропан-1-аміну замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 27B

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[[3,3,3-трифторпропіл)аміно]феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 27A замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,47 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,29 (м, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,39 (т, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,22 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,75 (д, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,27 (м, 2H), 3,59 (кв., 2H), 3,00 (м, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,66 (м, 2H), 2,18 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (м, 6H).

ПРИКЛАД 28

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 28A

(S)-4-((1,4-діоксан-2-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Рацемічну суміш Прикладу 12A розділяли на SFC хіральній AD колонці з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 28B

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 28A замість сполуки Прикладу 11B. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,03 (д, 2H), 7,48-7,57 (м, 3H), 7,42 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,19-4,30 (м, 2H), 3,85-3,92 (м, 1H), 3,73-3,85 (м, 2H), 3,58-3,70 (м, 2H), 3,40-3,52 (м, 2H), 3,10 (с, 4H), 2,85 (с, 2H), 2,18-2,39 (м, 3H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 29

Цис-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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 29A

Цис-4-((4-метоксициклогексил)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

4-Фтор-3-нітробензолсульфонамід (1,098 г) і сполуку Прикладу 34A (1 г) у тетрагідрофурані (20 мл) обробляли N, N-діізопропілетиламіном (0,871 мл) протягом ночі. Реакційну суміш концентрували й залишок очищали обернено-фазовою хроматографією, елюювали за допомогою 40-55 % ацетонітрилу у воді, яка містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, протягом 25 хвилин з одержанням цис ізомеру сполуки Прикладу 29A і транс ізомеру сполуки Прикладу 34B.

ПРИКЛАД 29B

Цис-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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 29A замість сполуки Прикладу 11B. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 11,36 (с, 1H), 8,53-8,63 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,47-7,56 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,00-7,12 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,37 (с, 1H), 3,26 (т, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,07 (с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,17 (д, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,81 (дд, 2H), 1,64-1,74 (м, 1H), 1,48 (дд, 2H), 1,23-1,42 (м, 6H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 30

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 30A

(R)-4-((1,4-діоксан-2-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Рацемічну суміш Прикладу 12A розділяли на SFC хіральній AD колонці з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 30B

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 30A замість сполуки Прикладу 11B. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,03 (д, 2H), 7,48-7,57 (м, 3H), 7,42 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,19-4,30 (м, 2H), 3,85-3,92 (м, 1H), 3,73-3,85 (м, 2H), 3,58-3,70 (м, 2H), 3,40-3,52 (м, 2H), 3,10 (с, 4H), 2,85 (с, 2H), 2,18-2,39 (м, 3H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 31

4-(4-[[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-((1,4-діоксан-2-ілметил)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 1G, замінюючи сполуку Прикладу 1E і сполука Прикладу 1F сполукою Прикладу 15H і сполукою Прикладу 25A, відповідно. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,66 (с, 1H), 11,46 (м, 1H), 8,54 (м, 2H), 8,45 (м, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (м, 3H), 7,12 (м, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,79 (м, 4H), 3,51 (м, 6H), 3,05 (м, 4H), 2,17 (м, 3H), 1,17 (с, 6H).

ПРИКЛАД 32

4-(4-[[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-(1,4-діоксан-2-ілметокси)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 1G, замінюючи сполуку Прикладу 1E і сполука Прикладу 1F сполукою Прикладу 15H і сполукою Прикладу 12A, відповідно. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,03 (м, 2H), 7,50 (м, 3H), 7,37 (д, 2H), 7,13 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,25 (м, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,84 (м, 3H), 3,63 (м, 2H), 3,45 (м, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,86 (м, 2H), 2,24 (м, 6H), 1,20 (м, 6H).

ПРИКЛАД 33

Транс-4-(4-[[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-((4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 1G, замінюючи сполуку Прикладу 1E і сполука Прикладу 1F сполукою Прикладу 15H і сполукою Прикладу 9C, відповідно. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,63 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,48 (м, 3H), 7,38 (д, 2H), 7,13 (д, 2H), 7,06 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,36 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,63 (м, 5H), 3,05 (м, 4H), 2,83 (с, 2H), 2,64 (м, 4H), 2,17 (м, 6H), 2,05 (м, 2H), 1,91 (с, 2H), 1,43 (м, 6H), 1,17 (м, 6H).

ПРИКЛАД 34

Транс-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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 34A

(4-метоксициклогексил)метанамін

(4-Метоксифеніл)метанамін (1 г, 1,29 ммоль) в етанолі (10 мл) обробляли за допомогою 5 % Rh-Al₂O₃ (99,8 мг, 0,048 ммоль) в атмосфері H₂ (500 ф/дюйм²(35,15 кг/см²)) при 50°C протягом 16 годин. Додавали додаткову кількість 5 % Rh-Al₂O₃ (0,4 г). Отриману суміш перемішували в атмосфері H₂ (500 ф/дюйм²(35,15 кг/см²)) при 60°C протягом 2 годин. Нерозчинну речовину відфільтровували й фільтрат концентрували з одержанням суміші цис і транс продукту у вигляді масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

ПРИКЛАД 34B

Транс-4-((4-метоксициклогексил)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

4-Фтор-3-нітробензолсульфонамід (1,098 г) і сполуку Прикладу 34A (1 г) у тетрагідрофурані (20 мл) обробляли N, N-діізопропілетиламіном (0,871 мл) протягом ночі. Реакційну суміш концентрували й залишок очищали обернено-фазовою хроматографією й елюювали за допомогою 40-55 % ацетонітрилу у воді, яка містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, протягом 25 хвилин.

ПРИКЛАД 34C

Транс-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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 34B замість сполуки Прикладу 11B. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 11,37 (с, 1H), 8,52-8,62 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,47-7,55 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,02-7,09 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,21-3,27 (м, 5H), 3,02-3,12 (м, 5H), 2,75 (с, 2H), 2,20 (с, 4H), 2,14 (с, 2H), 1,93-2,04 (м, 4H), 1,79 (д, 2H), 1,55-1,65 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,97-1,12 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 35

4-(4-[[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[5-ціано-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 1G, замінюючи сполуку Прикладу 1E і сполука Прикладу 1F сполукою Прикладу 15H і сполукою Прикладу 36C,

відповідно. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,65 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,38 (д, 2H), 7,14 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,37 (дд, 1H), 6,23 (д, 1H), 4,31 (д, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,88 (дд, 2H), 3,11 (м, 5H), 2,16 (м, 6H), 1,65 (м, 2H), 1,35 (м, 2H), 1,19 (с, 6H).

5 ПРИКЛАД 36

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

ПРИКЛАД 36A

10 5-Бром-6-хлорпіридин-3-сульфонілхлорид (8,2 г) у метанолі (20 мл) охолоджували до 0°C. До цього розчину додавали 7н розчин NH₃ у метанолі (80 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Розчинник видаляли при низькій температурі й залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом три рази. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували й концентрували. Тверду речовину очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 20-100 % етилацетату в гексані, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 36B

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 36A замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонаміду в Прикладі 24A.

20 ПРИКЛАД 36C

Суміш сполуки Прикладу 36B (0,702 г), диціаноцинку (0,129 г) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,231 г) в N, N-диметилформаміді (2 мл) дегазували, циклічно змінюючи атмосферу вакуум/азот три рази. Реакційну суміш нагрівали при 120°C протягом 3 годин. Після охолодження суміш виливали у воду й екстрагували етилацетатом три рази. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням для елюювання 20 %-60 % етилацетату в гексані, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 36D

30 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[5-ціано-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 36C замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,56 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,34-7,35 (м, 3H), 7,04 (д, 2H), 6,65 (дд, 1H), 6,32 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,26 (д, 2H), 3,86 (дд, 2H), 3,10 (с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,31-2,35 (м, 2H), 2,01-2,05 (м, 1H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,63-1,66 (м, 2H), 1,33-1,40 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 37

40 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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 37A

1,6-діоксаспіро[2.5]октан-2-карбонітрил

45 Суміш тетрагідропіран-4-ону (10 мл) і хлорацетонітрилу (6,4 мл) у трет-бутанолі (10 мл) перемішували протягом 10 хвилин. До цього розчину додавали розчин трет-бутоксиду калію (12,11 г) в 200 мл трет-бутанолу при кімнатній температурі протягом 40 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин, розбавляли водою й гасили повільно 1 н розчином HCl. Розчинник частково видаляли на роторному випарнику. Суміш потім екстрагували простим ефіром (5× 200 мл). Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й фільтрат концентрували й очищали флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням 3:7 до 1:1 суміші етилацетат:гексан, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 37B

55 2-(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-гідроксиацетонітрил

Сполуку Прикладу 37A (11,5 г) у дихлорметані (40 мл) у поліпропіленовій сулії обробляли розчином 70 % фтористого водню-піридин (10,4 мл) по краплях при 0°C. Розчину давали нагрітися до кімнатної температури протягом 3 годин і перемішували ще протягом 1,5 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (200 мл) і виливали в насичений водний розчин NaHCO₃. Додаткову кількість твердого NaHCO₃ використовували обережно до припинення виділення пухирців. Органічний шар виділяли й водний шар екстрагували додатковою кількістю етилацетату три рази (кожен раз по 150 мл). Об'єднані органічні шари промивали 5 % розчином

HCl (кожен раз по 50 мл, два рази), насиченим сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували з одержанням бажаного продукту, який використовували безпосередньо на наступній стадії.

ПРИКЛАД 37С

5 (4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанол

Сполуку Прикладу 37В (11,7 г, 74 ммоль) в 2-пропанолі (150 мл) і воді (37,5 мл) охолоджували до 0°C. До цього розчину додавали $NaBH_4$ (4,20 г, 111 ммоль). Розчин перемішували й давали нагрітися до кімнатної температури протягом 3 годин. Суміш гасили ацетоном і перемішували ще протягом 1 години. Прозору рідину відділяли від твердої речовини шляхом декантування. Використовували додаткову кількість етилацетату (2× 100 мл) для промивання твердої речовини й суміш декантували. Об'єднані органічні розчини концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією з використанням для елюювання 1:1 суміші етилацетат:гексан, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 37D

15 4-((4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 37С замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 37Е

20 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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 37D замість сполуки Прикладу 11В. 1H ЯМР (диметилсульфоксид- d_6), 11,64 (с, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,00-8,01 (м, 2H), 7,39-7,57 (м, 4H), 7,33 (д, J=8,24 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,54 Гц, 2H), 6,65 (дд, J=9, 1,98 Гц, 1H), 6,37-6,38 (м, 1H), 6,19 (д, J=1,53 Гц, 1H), 4,35 (д, J=20,75 Гц, 2H), 3,74-3,78 (м, 2H), 3,55-3,60 (м, 2H), 3,07 (шир., 4H), 2,80 (шир., 2H), 2,25 (шир., 4H), 2,13 (шир., 2H), 1,81-1,94 (м, 6H), 1,38 (т, J=6,26 Гц, 2H), 0,91 (с, 6H).

ПРИКЛАД 38

30 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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 38А

3-ціано-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)бензолсульфонамід

35 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 3-ціано-4-фторбензолсульфонамід замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 38В

5-сульфамойл-2-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)бензамід

40 До розчину сполуки Прикладу 38А (0,455 г) в етанолі (3 мл) і тетрагідрофурані (1 мл) додавали пероксид водню (30 % у воді, 2 мл) з наступним додаванням 1 н водного розчину NaOH (1,024 мл) і нагрівали до 35 °C протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали в дихлорметан (50 мл) і 1н водний розчин HCl (25 мл). Водний шар екстрагували дихлорметаном (3×50 мл). Осад, який міститься в об'єднаних органічних шарах, збирали фільтруванням з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 38С

45 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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 38В замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. 1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,79-11,70 (м, 1H), 11,66-11,54 (м, 1H), 9,29-9,08 (м, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,97-7,90 (м, 1H), 7,76-7,72 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,74-6,67 (м, 1H), 6,44 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 4,03 (д, 6H), 3,74-3,52 (м, 4H), 3,33 (с, 4H), 3,11-2,90 (м, 2H), 2,01 (с, 4H), 1,79-1,58 (м, 2H), 1,24 (с, 5H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 39

55 Цис-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)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 39А

60 Цис-трет-бутил-4-морфоліноциклогексилкарбамат

До розчину морфоліну (4,08 г) і трет-бутил 4-оксоциклогексилкарбамату (10 г), що перемішується протягом 24 годин при кімнатній температурі в ізопропоксиді титану (IV) (27,5

мл) додавали метанол (10 мл) з наступним обережним додаванням борогідриду натрію (3,55 г). Реакційну суміш гасили розчином вода/NaOH, екстрагували простим ефіром, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Продукт відділяли від транс ізомеру й очищали флеш-хроматографією (силікагель, 50 % - 100 % ацетону в гексані) з одержанням

5 вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 39В

цис-4-морфоліноциклогексанамін біс(2,2,2-трифторацетат)

До розчину сполуки Прикладу 39А (2,43 г) у дихлорметані (15 мл) додавали трифтороцтову кислоту (5 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі.

10 Реакційну суміш концентрували й неочищений продукт використовували без очищення.

ПРИКЛАД 39С

4-(цис-4-морфоліноциклогексиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Розчин сполуки Прикладу 39В (0,40 г), 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (0,478 г) і триетиламіну (2 мл) у тетрагідрофурані (10 мл) перемішували протягом 3 днів при кімнатній

15 температурі. Реакційну суміш концентрували й очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0-30 % метанолу/дихлорметан) з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 39D

Цис-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)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

20 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 39С замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-*d*₅) δ 13,07 (с, 1H), 9,30 (д, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,38 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,67 (т, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,06 (д, 2H), 6,91 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,48-6,55 (м, 2H), 3,65-3,73 (м, 5H), 3,02-3,09 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,41-2,48 (м, 4H), 2,25 (т, 2H), 2,09-2,16 (м, 5H), 1,97 (с, 2H), 1,77-1,86 (м, 2H), 1,55-1,63 (м, 6H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 40

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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

30 ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 40А

5,6-дихлорпіридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 5,6-дихлорпіридин-3-сульфонілхлориду замість 5-бром-6-хлорпіридин-3-сульфонілхлориду в Прикладі 36А.

35 ПРИКЛАД 40В

5-хлор-6-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 40А замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 40С

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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

40 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 40В замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,67 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,25 (д, 2H), 3,87 (дд, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,10 (дуже шир. с, 4H), 2,90 (дуже шир. с, 2H), 2,35 (дуже шир. с, 4H), 2,17 (шир. м, 2H), 2,05 (м, 1H), 1,96 (с, 2H), 1,64 (д, 2H), 1,40 (т, 2H), 1,35 (ддд, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 41

4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-хлор-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

50 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 15Н замість сполуки Прикладу 3J і використання сполуки Прикладу 40В замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,68 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,50 (дд, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,14 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,25 (д, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,87 (дд, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,10 (дуже шир. с, 4H), 2,90 (дуже шир. с, 2H), 2,27 (дуже шир. с, 4H), 2,17 (шир. м, 2H), 2,05 (м, 1H), 1,96 (с, 2H), 1,64 (д, 2H), 1,35 (ддд, 2H), 0,97 (с, 6H).

60 ПРИКЛАД 42

4-(4-{[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-N-{[4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]сульфоніл}бензамід

ПРИКЛАД 42А

- 5 4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метиламіно)-3-(трифторметил)бензолсульфонамід
Суміш 4-фтор-3-(трифторметил)бензолсульфонаміду (1,056 г), (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанаміну (0,5 г) і N, N-діізопропілетиламіну (1,68 г) у безводному диметилсульфоксиді (15 мл) нагрівали при 90°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й розбавляли етилацетатом. Органічну фазу промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 42В

- 15 4-(4-{[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-N-{[4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]сульфоніл}бензамід

- Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 1G, замінюючи сполуку Прикладу 1Е і сполука Прикладу 1F сполукою Прикладу 15Н і сполукою Прикладу 42А, відповідно. ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,73 (с, 1Н), 11,25 (с, 1Н), 8,08 (д, 1Н), 7,89 (д, 1Н), 7,77 (м, 1Н), 7,61 (д, 1Н), 7,51 (м, 2Н), 7,37 (д, 2Н), 7,13 (д, 2Н), 6,88 (д, 1Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,53 (м, 1Н), 6,43 (м, 1Н), 6,15 (д, 1Н), 4,11 (с, 2Н), 3,82 (дд, 2Н), 3,19 (м, 5Н), 3,05 (м, 4Н), 2,82 (с, 2Н), 2,20 (м, 7Н), 1,85 (м, 1Н), 1,56 (м, 2Н), 1,18 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 43

- 25 4-(4-{[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-N-{[4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл]сульфоніл}бензамід

- Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 1G, замінюючи сполуку Прикладу 1Е і сполука Прикладу 1F сполукою Прикладу 15Н і сполукою Прикладу 17А, відповідно. ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1Н), 11,48 (м, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 8,05 (д, 1Н), 7,92 (дд, 1Н), 7,52 (м, 3Н), 7,37 (д, 2Н), 7,27 (м, 1Н), 7,11 (м, 3Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,41 (дд, 1Н), 6,18 (д, 1Н), 4,11 (с, 2Н), 3,84 (дд, 2Н), 3,25 (м, 4Н), 3,07 (м, 4Н), 2,84 (м, 2Н), 2,23 (м, 5Н), 1,84 (м, 1Н), 1,55 (м, 2Н), 1,25 (м, 3Н), 1,18 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 44

- 35 Транс-4-(4-{[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 44А

- 40 Транс-4-(4-морфоліноциклогексиламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід
Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 16А, замінюючи 2-метоксиетанамін сполукою Прикладу 9В.

ПРИКЛАД 44В

- Транс-4-(4-{[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

- 45 Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 1G, замінюючи сполуку Прикладу 1Е і сполука Прикладу 1F сполукою Прикладу 15Н і сполукою Прикладу 44А, відповідно. ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,62 (с, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 8,00 (д, 1Н), 7,85 (д, 1Н), 7,47 (м, 3Н), 7,38 (д, 2Н), 7,14 (д, 2Н), 6,98 (д, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,55 (м, 1Н), 6,37 (м, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 4,12 (с, 2Н), 3,54 (м, 6Н), 3,04 (м, 4Н), 2,83 (с, 2Н), 2,57 (м, 3Н), 2,24 (м, 6Н), 1,91 (м, 5Н), 1,34 (м, 4Н), 1,20 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 45

- 50 4-(4-{[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 45А

- 55 4-(1-метилпіперидин-4-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 16А, замінюючи 2-метоксиетанамін 1-метил-4-амінопіперидином.

ПРИКЛАД 45В

- 60 4-(4-{[4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 1G, замінюючи сполуку Прикладу 1E і сполуку Прикладу 1F сполукою Прикладу 15H і сполукою Прикладу 45A, відповідно. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,59 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,39 (м, 3H), 7,14 (д, 2H), 7,02 (д, 1H), 6,65 (дд, 2H), 6,36 (дд, 1H), 6,22 (д, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,75 (м, 1H), 3,16 (м, 4H), 2,98 (м, 5H), 2,88 (м, 5H), 2,67 (с, 2H), 2,22 (м, 6H), 1,68 (м, 1H), 1,18 (с, 6H).

ПРИКЛАД 46

5-({[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]аміно}сульфоніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)нікотинамід

5-сульфамоїл-2-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)нікотинамід

До сполуки Прикладу 36C (0,025 г) в етанолі (1 мл) і тетрагідрофурані (1 мл) додавали пероксид водню (30 % у воді, 0,5 мл) з наступним додаванням 1M водного розчину гідроксиду натрію (0,056 мл) і потім ще 1 мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш нагрівали до 45 °C протягом 2 годин, охолоджували, гасили 1n водним розчином HCl (5 мл) і продукт екстрагували в дихлорметан (10 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 46B

5-({[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]аміно}сульфоніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)нікотинамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 46A замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,31-10,09 (м, 1H), 9,09 (с, 2H), 8,93-8,81 (м, 1H), 8,28-8,18 (м, 1H), 8,03-7,87 (м, 1H), 7,77-7,68 (м, 1H), 7,59-7,51 (м, 1H), 7,48-7,41 (м, 1H), 6,91 (д, 2H), 6,59-6,48 (м, 2H), 5,97 (с, 2H), 4,50 (д, 2H), 4,08-3,98 (м, 2H), 3,45 (с, 4H), 3,13-2,99 (м, 4H), 2,82-2,68 (м, 2H), 2,19 (с, 4H), 1,86 (с, 5H), 1,61-1,35 (м, 4H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 47

N-({[5-бром-6-((1-метилпіперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 47A

5-бром-6-((1-метилпіперидин-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

До (1-метилпіперидин-4-іл)метанолу (0,109 г) у тетрагідрофурані (2 мл) додавали гідрид натрію (0,136 г). Через 30 хвилин додавали сполуку Прикладу 36A (0,230 г) у вигляді розчину в тетрагідрофурані (1 мл) і реакційну суміш нагрівали до 50 °C. Через 4 години реакційну суміш охолоджували, виливали у воду (10 мл) і дихлорметан (50 мл) і рН доводили до рН~8. Водний шар екстрагували дихлорметаном (3×50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (30 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 47B

N-({[5-бром-6-((1-метилпіперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 47A замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,51 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,44-7,40 (м, 1H), 7,33 (дд, 3H), 7,05 (д, 2H), 6,61 (д, 1H), 6,31 (дд, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,25 (д, 2H), 3,40 (с, 4H), 3,01 (с, 4H), 2,73 (д, J=8,2, 5H), 2,20 (с, 6H), 1,93 (д, 4H), 1,54 (с, 1H), 1,39 (с, 2H), 1,24 (с, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 48

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({[4-((1-метилпіперидин-4-іл)метокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 48A

4-((1-метилпіперидин-4-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 1-метилпіперидин-4-іл)метанолу замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 48B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({[4-((1-метилпіперидин-4-іл)метокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 48А замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,54 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,87-7,77 (м, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,40-7,00 (м, 7H), 6,70-6,56 (м, 1H), 6,31 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,46-3,33 (м, 2H), 3,02 (с, 6H), 2,72 (д, 5H), 2,21 (с, 6H), 1,96 (с, 5H), 1,70-1,48 (м, 2H), 1,39 (с, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 49

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-ціано-6-(1,4-діоксан-2-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 49А

6-((1,4-діоксан-2-іл)метокси)-5-бромпіридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (1,4-діоксан-2-іл)метанолу замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу й використання сполуки Прикладу 36А замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 49В

6-((1,4-діоксан-2-іл)метокси)-5-ціанопіридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 49А замість сполуки Прикладу 36В у Прикладі 36С.

ПРИКЛАД 49С

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-ціано-6-(1,4-діоксан-2-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 49В замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,50 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,42 (т, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,64 (дд, 1H), 6,29 (м, 2H), 4,40 (д, 2H), 3,90 (м, 1H), 3,79 (м, 2H), 3,63 (м, 2H), 3,46 (м, 4H), 3,07 (с, 4H), 2,85 (м, 2H), 2,34 (м, 4H), 2,16 (м, 2H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 50

N-([5-бром-6-(1,4-діоксан-2-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 49А замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,60 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,46 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,65 (дд, 1H), 6,36 (дд, 1H), 6,22 (д, 1H), 4,34 (м, 2H), 3,88 (м, 1H), 3,79 (м, 2H), 3,63 (м, 2H), 3,46 (м, 2H), 3,06 (с, 4H), 2,81 (с, 2H), 2,26 (м, 4H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,38 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 51

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 51А

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 12А, замінюючи (1,4-діоксан-2-іл)метанол (2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолом.

ПРИКЛАД 51В

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 51А замість сполуки Прикладу 11В. ^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,69 (с, 2H), 8,35 (с, 2H), 8,03 (д, 4H), 7,47-7,58 (м, 6H), 7,31-7,42 (м, 6H), 7,04 (д, 4H), 6,68 (дд, 2H), 6,40 (с, 2H), 6,20 (д, 2H), 3,96-4,09 (м, 2H), 3,54-3,68 (м, 2H), 3,09 (с, 4H), 2,83 (с, 2H), 2,09-2,37 (м, 7H), 1,96 (с, 2H), 1,55-1,69 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,19 (м, 8H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 52

N-([3-хлор-5-ціано-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 52А

3-ціано-4-фторбензолсульфонамід

3-Ціано-4-фторбензол-1-сульфонілхлорид (1,1 г) в 1,4-діоксані (10 мл) при 0°C обробляли по краплях 7 М розчином аміаку в метанолі (3,57 мл) і перемішували протягом 30 хвилин. Невелика кількість твердої речовини видаляли фільтруванням і далі не використовували. Фільтрат концентрували, розбавляли етилацетатом, промивали водою й насиченим сольовим

розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували й розтирали в порошок з діетиловим ефіром з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 52B

3-ціано-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

- 5 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 52A замість 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід у використанні (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанаміну замість дигідрохлориду 4-метилпіперазин-1-аміну в Прикладі 6A.

ПРИКЛАД 52C

3-хлор-5-ціано-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

- 10 Сполуку Прикладу 52B (0,148 г) в ацетонітрилі (5 мл) обробляли N-хлорсукцинімідом (0,080 г), нагрівали при 60°C протягом 3 годин і фільтрували для видалення невеликої кількості твердої речовини. Фільтрат концентрували й хроматографували на силікагелі з використанням 3-15 % етилацетату в дихлорметані як елюенту. Отриману тверду речовину суспендували у воді, фільтрували, промивали додатковою кількістю води й сушили в умовах вакууму з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 52D

N-((3-хлор-5-ціано-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)аміно)феніл)сульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

- 20 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 52C замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,70 (с, 1H), 11,41 (шир. с, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,89 (с, 2H), 7,61 (м, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,18 (м, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,69 (м, 1H), 6,42 (дд, 1H), 6,18 (дд, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,55 (т, 2H), 3,23 (м, 3H), 3,06 (м, 4H), 2,15 (м, 4H), 1,92 (м, 4H), 1,60 (м, 2H), 1,40 (м, 2H), 1,19 (м, 4H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 53

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 53A

N-((4-хлор-3-нітрофеніл)сульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

- 30 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання 3днітробензолсульфонамід замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G.

ПРИКЛАД 53B

- 35 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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

- В 5-мл круглодонну колбу завантажували сполуку Прикладу 53A (120 мг), 1-ацетилпіперидин-4-амін (28 мг) і триетиламін (0,064 мл) у діоксані (2 мл). Реакційну суміш нагрівали до 90°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й вносили в колонку із силікагелем і очищали з використанням для елюювання 0-5 % метанолу в дихлорметані. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,66 (шир. с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,54-7,46 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,19 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,28 (д, 1H), 3,97-3,75 (м, 2H), 3,07 (шир. с, 4H), 2,87-2,70 (м, 4H), 2,29-2,10 (м, 6H), 2,02 (с, 3H), 2,00-1,89 (м, 4H), 1,66-1,54 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 54

N-((2-хлор-5-фтор-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)аміно)феніл)сульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 54A

2-хлор-5-фтор-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

- 50 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 2-хлор-4,5-дифторбензолсульфонамід замість 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід у використанні тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанаміну замість дигідрохлориду 4-метилпіперазин-1-аміну в Прикладі 6A.

ПРИКЛАД 54B

N-((2-хлор-5-фтор-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)аміно)феніл)сульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

- 60 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 54A замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,76 (с, 1H), 11,31 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,90 (с, 1H), 6,84 (д, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,45 (дд, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,82 (дд, 2H), 3,24 (т,

2H), 3,05 (м, 6H), 2,73 (с, 2H), 2,14 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,81 (м, 1H), 1,61 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,17 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 55

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-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 2A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,66 (шир. с, 1H), 8,75 (т, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,54-7,48 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,08-7,02 (м, 3H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,61 (т, 4H), 3,43 (кв., 2H), 3,29 (м, 2H), 3,06 (шир. с, 4H), 2,73 (шир. с, 2H), 2,47 (шир. с, 4H), 2,18 (м, 6H), 1,95 (шир. с, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 56

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 56A

5-бром-6-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 37C замість тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу й використання сполуки Прикладу 36A замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 56B

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 56A замість сполуки Прикладу 36B у Прикладі 36C.

ПРИКЛАД 56C

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 56B замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,58 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,35-7,37 (м, 3H), 7,06 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,33 (д, 1H), 6,26 (с, 1H), 4,56 (д, 2H), 3,76-3,80 (с, 2H), 3,56-3,62 (м, 2H), 3,01-3,10 (м, 4H), 2,14-2,18 (м, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,80-1,87 (м, 4H), 1,41 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 57

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 57A

5-бром-6-(2-морфоліноетокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 2-морфоліноетанолу замість тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу й використання сполуки Прикладу 36A замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 57B

5-ціано-6-(2-морфоліноетокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 57A замість сполуки Прикладу 36A у Прикладі 36B.

ПРИКЛАД 57C

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 57B замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,56 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,65 (дд, 1H), 6,31 (д, 1H), 6,27 (д, 1H), 4,59 (т, 2H), 3,59 (с, 4H), 3,08 (с, 4H), 2,89 (с, 2H), 2,65 (с, 4H), 2,16-2,18 (м, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,41 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 58

N-[(3-хлор-4-([2-(2-метоксіетокси)етил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 58A

3-хлор-4-(2-(2-метоксіетокси)етилтіо)бензолсульфонамід

В 25-мл мікрохвильову пробірку додавали гідрід натрію (0,6 г) у тетрагідрофурані (10 мл) з одержанням суспензії. Повільно додавали 2-(2-метоксіетокси)етантіол (1 г). Після перемішування протягом 30 хвилин повільно додавали 3-хлор-4-фторбензолсульфонамід (1,54

г), розчинений в 10 мл тетрагідрофурану. Суміш нагрівали при 110°C протягом 30 хвилин у мікрохвильовому реакторі Biotage Initiator. Додавали воду, продукт екстрагували простим ефіром (20 мл ×3), сушили над Na₂SO₄, фільтрували й розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням для елюювання 0-25 % етилацетату в гексані.

ПРИКЛАД 58В

3-хлор-4-(2-(2-метоксіетокси)етилсульфоніл)бензолсульфонамід

Сполуку Прикладу 58А (0,15 г) суспендували в оцтовій кислоті (3 мл). Повільно додавали пероцтову кислоту (0,4 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливали в розчин Na₂S₂O₃ і продукт осаджували. Після фільтрування й промивання водою продукт сушили в умовах вакууму.

ПРИКЛАД 58С

N-[(3-хлор-4-[[2-(2-метоксіетокси)етил]сульфоніл]феніл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 58В замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,52 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,84 (м, 2H), 7,68 (м, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,42 (т, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,29 (м, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,62 (дд, 1H), 6,32 (м, 1H), 6,26 (д, 1H), 3,74 (т, 2H), 3,68 (т, 2H), 3,24 (м, 2H), 3,06 (м, 5H), 3,01 (м, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,19 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 59

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[2-(2-метоксіетокси)етил]сульфоніл]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 59А

4-(2-(2-метоксіетокси)етилтіо)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у замість 3-хлор-4-фторбензолсульфонамід у Прикладі 58А.

ПРИКЛАД 59В

4-(2-(2-метоксіетокси)етилсульфоніл)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 59А замість сполуки Прикладу 58А у Прикладі 58В.

ПРИКЛАД 59С

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[2-(2-метоксіетокси)етил]сульфоніл]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 59В замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,51 (с, 1H), 8,17 (м, 1H), 7,94 (м, 3H), 7,64 (д, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,28 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,62 (м, 1H), 6,28 (м, 2H), 3,83 (м, 4H), 3,16 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 3,01 (м, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,18 (м, 6H), 1,96 (м, 4H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 60

Транс-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-[[4-морфолін-4-ілциклогексил)окси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 60А

Транс-4-(4-аміноциклогексилокси)-3-нітробензолсульфонамід

До розчину трет-бутил 4-гідроксициклогексилкарбамату (0,250 г) у тетрагідрофурані (5 мл) додавали гідрид натрію (0,186 г). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (0,256 г) у вигляді розчину в тетрагідрофурані (1 мл). Реакційну суміш нагрівали до 60 °C протягом 1,5 годин, охолоджували й виливали в суміш дихлорметану (100 мл) і води (25 мл). Водний шар доводили до pH~4 за допомогою 1Н водного розчину HCl і органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок завантажували на силікагель (GraceResolv 40 г) і елюювали з використанням градієнта 0,5 % до 7,5 % метанолу/дихлорметан протягом 30 хвилин. Отриману тверду речовину обробляли за допомогою HCl (4,0М у діоксані, 5 мл) при кімнатній температурі протягом 1 години й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 60В

4-(транс-4-морфоліноциклогексилокси)-3-нітробензолсульфонамід

До сполуки Прикладу 60А (0,220 г) і 1-бром-2-(2-брометокси)етану (0,177 г) в N, N-диметилформаміді (3 мл) додавали триетиламін (0,338 мл) і реакційну суміш нагрівали до 70 °C

протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували і осад, що утворювався, видаляли фільтруванням. Реакційну суміш концентрували й завантажували на силікагель і елюювали з використанням градієнта 0,5 % до 7,5 % метанолу/дихлорметан з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

5 ПРИКЛАД 60С

Транс-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((4-([4-морфолін-4-ілциклогексил)окси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

10 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 60В замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1Е у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,62 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,96-7,88 (м, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,34 (д, 3H), 7,04 (д, 2H), 6,72-6,58 (м, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,69-4,47 (м, 1H), 3,66 (с, 4H), 3,05 (с, 4H), 2,76 (с, 6H), 2,22 (с, 9H), 1,96 (с, 4H), 1,39 (с, 6H), 0,92 (с, 6H).

15 ПРИКЛАД 61

N-((5-бром-6-([1-тетрагідро-2H-піран-4-іл]піперидин-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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 61А

20 5-бром-6-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іламіно)піридин-3-сульфонамід

Суміш сполуки Прикладу 36А (1,0 г), сполуки Прикладу 3L (0,95 г) і триетиламіну (3,08 мл) у безводному діоксані (20 мл) нагрівали при 110°C протягом ночі. Органічний розчинник видаляли в умовах вакууму. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням для елюювання 2 %-8 % метанолу/дихлорметан з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

25 ПРИКЛАД 61В

N-((5-бром-6-([1-тетрагідро-2H-піран-4-іл]піперидин-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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

30 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 61А замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,59 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,55 (д, 1H), 7,46 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,63 (дд, 1H), 6,49 (м, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,94 (д, 2H), 3,28 (м, 6H), 3,01 (с, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,93 (м, 4H), 1,80 (м, 4H), 1,57 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,17 (т, 2H), 0,90 (с, 6H).

35 ПРИКЛАД 62

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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 62А

40 4-(2-ціаноетиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 3-амінопропаннітрилу замість сполуки Прикладу 39В у Прикладі 39С.

ПРИКЛАД 62В

45 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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 62А замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (501 МГц, піридин-*d*₅) δ 13,04 (с, 1H), 9,24 (д, 1H), 9,04 (т, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,38 (дд, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,64-7,68 (м, 2H), 7,44 (ддд, 2H), 7,07 (ддд, 2H), 7,02 (д, 1H), 6,76 (дд, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,48 (дд, 1H), 3,83 (кв., 2H), 3,07 (д, 4H), 2,98 (т, 2H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (с, 2H), 2,11-2,17 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

50 ПРИКЛАД 63

Цис-4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((4-([4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

55 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 15Н замість сполуки Прикладу 3J і використання сполуки Прикладу 39С замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (501 МГц, піридин-*d*₅) δ 13,09 (с, 1H), 9,30 (д, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,38 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,68 (дт, 2H), 7,46 (ддд, 2H), 7,12 (ддд, 2H), 6,91 (д, 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,51 (дд, 1H), 6,49 (д, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,69-3,73 (м, 4H), 3,68 (с, 1H), 2,95-3,02 (м, 4H), 2,84 (с, 2H), 2,40-2,46 (м, 4H), 2,21 (с, 2H), 2,08-2,15 (м, 5H), 1,76-1,84 (м, 2H), 1,55-1,63 (м, 6H), 1,29 (с, 6H).

60 ПРИКЛАД 64

Транс-N-{{4-({4-[біс(циклопропілметил)аміно]циклогексил)аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-4-
(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 64A

5 трет-бутил (транс)-4-(біс(циклопропілметил)аміно)циклогексилкарбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання циклопропанкарбальдегіду замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду й використання трет-бутил (транс)-4-аміноциклогексилкарбамату замість трет-бутил піперазин-1-карбоксилату в Прикладі 1A.

ПРИКЛАД 64B

10 (транс)-N¹,N¹-біс(циклопропілметил)циклогексан-1,4-діамін дигідрохлорид

До розчину сполуки Прикладу 64A (1,4 г) у дихлорметані (10 мл) додавали хлористий водень (10 мл, 4M у діоксані) і реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли простим ефіром і чистий продукт відфільтровували.

ПРИКЛАД 64C

15 Транс-4-(4-(біс(циклопропілметил)аміно)циклогексиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 64B замість сполуки Прикладу 39B у Прикладі 39C.

ПРИКЛАД 64D

20 Транс-N-{{4-({4-[біс(циклопропілметил)аміно]циклогексил)аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-4-
(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 64C замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,06 (с, 1H), 9,30 (д, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,41 (дд, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,67 (д, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 7,00 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,49 (дд, 1H), 3,36-3,43 (м, 1H), 3,02-3,09 (м, 4H), 2,87-2,94 (м, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,47 (д, 4H), 2,25 (т, 2H), 2,11-2,16 (м, 4H), 2,08 (д, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,84 (д, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,26-1,35 (м, 4H), 0,90-0,98 (м, 8H), 0,50-0,56 (м, 4H), 0,18-0,23 (м, 4H).

ПРИКЛАД 65

30 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}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 65A

4-((1-метилпіперидин-4-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

35 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 4-амінометил-1-метилпіперидину замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 65B

40 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}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 65A замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, дихлорметан-d₂) δ 9,57 (шир. с, 1H), 8,78 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,90 (м, 2H), 7,64 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,23 (д, 2H), 6,95 (д, 2H), 6,76 (д, 1H), 6,59 (дд, 1H), 6,51 (д, 1H), 6,09 (д, 1H), 3,21 (м, 2H), 3,08 (м, 4H), 3,02 (м, 2H), 2,74 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,21-2,17 (м, 6H), 2,16-2,02 (м, 3H), 1,97 (шир. с, 2H), 1,78 (м, 4H), 1,41 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 66

50 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(морфолін-3-ілметил)аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 66A

трет-бутил 3-((2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання трет-бутил 3-(амінометил)морфолін-4-карбоксилату замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

55 ПРИКЛАД 66B

трет-бутил

3-((4-(N-(2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)сульфамойл)-2-нітрофеніламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат

60 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 66A замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1F, за винятком того, що продукт очищали на колонці із силікагелем і елюювали за допомогою 4 % метанолу в дихлорметані.

ПРИКЛАД 66С

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((4-(морфолін-3-ілметил)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

5 Розчин сполуки Прикладу 66В у суміш 50 % трифтороцтової кислоти й дихлорметану перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин. Розчинники випарювали й залишок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ із використанням градієнта 20-80 % ацетонітрилу у воді, що містить 10 мМ ацетату амонію. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,61 (с, 1Н), 8,52 (шир. с, 1Н), 8,49 (д, 1Н), 7,98 (д, 1Н), 7,78 (д, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,46 (с, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,04 (м, 3Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,34 (с, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 3,89 (д, 1Н), 3,76 (д, 1Н), 3,55-3,46 (м, 2Н), 3,40-3,35 (м, 4Н), 3,04 (м, 4Н), 2,91 (т, 1Н), 2,73 (с, 2Н), 2,20-2,12 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 67

4-(4-([4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((4-([4-метилпіперазин-1-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 1G, замінюючи сполуку Прикладу 1E і сполука Прикладу 1F сполукою Прикладу 15H і сполукою Прикладу 6A, відповідно. ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,58 (с, 1Н), 9,04 (с, 1Н), 8,44 (д, 1Н), 7,97 (д, 1Н), 7,76 (дд, 1Н), 7,49 (м, 4Н), 7,38 (д, 2Н), 7,14 (д, 2Н), 6,64 (дд, 1Н), 6,34 (д, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 4,12 (с, 2Н), 3,03 (м, 6Н), 2,85 (м, 5Н), 2,29 (м, 4Н), 2,18 (м, 6Н), 1,20 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 68

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((4-([4-морфолін-4-ілбут-2-иніл)окси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 68А

4-морфолінобут-2-ин-1-ол

До розчину морфолін (4,36 г) у толуолі (15 мл) додавали -хлорбут-2-ин-1-ол (2,09 г) у толуолі (5 мл). Розчин перемішували при 85°C протягом 3 годин. Після охолодження тверду речовину відфільтровували. Фільтрат піддавали вакуумній дистиляції з одержанням чистої вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 68В

4-(4-морфолінобут-2-инілокси)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 68А замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 68С

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((4-([4-морфолін-4-ілбут-2-иніл)окси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 68В замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,68 (с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 8,08 (д, 1Н), 8,03 (д, 1Н), 7,47-7,53 (м, 4Н), 7,35 (д, 2Н), 7,04 (д, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,40 (дд, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 5,15 (с, 2Н), 3,52-3,55 (м, 4Н), 3,09 (с, 4Н), 2,84 (шир. с, 2Н), 2,23-2,40 (м, 6Н), 2,12-2,18 (м, 2Н), 1,96 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 69

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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 69А

6-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)-5-((триізопропілсиліл)етиніл)піридин-3-сульфонамід

Сполуку Прикладу 36В (0,176 г), біс(трифенілфосфін)паладій(II) хлорид (0,176 г), йодид міді(І) (0,010 г), N, N-диметилацетамід (2,5 мл) і триетиламін (0,105 мл) об'єднували, продували азотом і перемішували протягом 2 хвилин. Додавали (триізопропілсиліл)ацетилен (0,135 мл) і реакційну суміш знову продували азотом, нагрівали при 60°C протягом ночі, розбавляли етилацетатом, промивали водою й насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували й хроматографували на силікагелі з використанням 10-30 % етилацетату в гексані як елюенту з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 69В

5-етиніл-6-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Сполука Прикладу 69А (0,205 г) у тетрагідрофурані (3 мл) при температурі навколишнього середовища обробляли тетрабутиламонійфторидом (1 М у тетрагідрофурані, 0,906 мл) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин. Додавали

додаткову кількість тетрабутиламонійфториду (1 М у тетрагідрофурані, 1,8 мл) і суміш нагрівали при 40°C протягом 45 хвилин. Додавали твердий тетрабутиламонійфторид (0,253 г) і продовжували нагрівання протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували й потім хроматографували на силікагелі з використанням 0-2 % метанолу в дихлорметані як елюенту з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 69C

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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 69B замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 11,41 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,53 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,41 (дд, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,24 (д, 2H), 3,87 (дд, 2H), 3,38 (м, 3H), 3,07 (м, 4H), 2,86 (м, 2H), 2,29 (м, 5H), 2,04 (м, 3H), 1,64 (дд, 2H), 1,34 (м, 4H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 70

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 70A

4-аміно-3-ціанобензолсульфонамід

3-Ціано-4-фторбензол-1-сульфонілхлоридо (1,1 г) розчиняли в діоксані (4 мл). Розчин охолоджували до 0°C і додавали 7 мл розчину аміаку (7н у метанолі). Після завершення додавання крижану баню видаляли й реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Після концентрування реакційної суміші неочищену речовину очищали флеш-хроматографією й елюювали з використанням градієнта 30-100 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 70B

2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-N-(4-аміно-3-ціанофенілсульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 70A замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G.

ПРИКЛАД 70C

2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-N-(4-аміно-3-карбамоїлфенілсульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензамід

До розчину сполуки Прикладу 70B (90 мг) в етанолі (2 мл) додавали тетрагідрофуран (2 мл), пероксид водню (30 %, 1 мл) і 1М розчин гідроксиду натрію (0,48 мл), з наступним додатковим додаванням 2 мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш нагрівали до 45 °C протягом 30 хвилин, охолоджували й потім гасили 5 % розчином HCl і екстрагували два рази дихлорметаном. Екстракти об'єднували й концентрували з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 70D

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Сполуку Прикладу 70C (80 мг) об'єднували із триметилортоформіатом (2,3 мл) і трифтороцтовою кислотою (0,03 мл) і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш очищали флеш-хроматографією, елюювали з використанням градієнта 3-10 % метанолу/дихлорметан. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12,61 (с, 1H), 11,71 (с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,17 (дд, 1H), 8,04 (м, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,39 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,70 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,24 (шир. с, 1H), 3,61 (м, 6H), 3,03 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 2,01 (м, 2H), 1,44 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 71

Транс-4-(4-([8-(4-хлорфеніл)спіро[4.5]дец-7-ен-7-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 71A

8-хлорспіро[4.5]дец-7-ен-7-карбальдегід

До розчину N, N-диметилформаміду (2,81 мл) у дихлорметані (40 мл) додавали по краплях POCl₃ (2,78 мл) при 0°C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й додавали по краплях спіро[4.5]декан-8-он (3,95 г) у дихлорметані (5 мл). Суміш перемішували протягом ночі. Реакцію гасили охолодженим водним розчином ацетату натрію й отриману суміш екстрагували простим ефіром і органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 71B

8-(4-хлорфеніл)спіро[4.5]дец-7-ен-7-карбальдегід

До суспензії сполуки Прикладу 71A (3 г) у воді (50 мл) додавали 4-хлорфенілборонову кислоту (2,83 г), тетрабутиламоній (4,87 г), карбонат калію (6,26 г) і ацетат паладію(II) (0,169 г). Реакційну суміш перемішували при 45°C протягом 5 годин і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар концентрували й залишок завантажували в колонку із силікагелем і елюювали за допомогою 5-20 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 71C

метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((8-(4-хлорфеніл)спіро[4.5]дец-7-ен-7-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

До розчину сполуки Прикладу 71B (274 мг) у дихлоретані (3,5 мл) додавали сполуку Прикладу 15F (387 мг) і триацетоксиборогідрид натрію (317 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Додавали ціаноборогідрид натрію (37,6 мг) і отриману суміш перемішували протягом ночі. Реакцію гасили водою й розбавляли дихлорметаном. Суміш промивали більшою кількістю води й органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 71D

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((8-(4-хлорфеніл)спіро[4.5]дец-7-ен-7-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 3J, з використанням сполуки Прикладу 71C замість сполуки Прикладу 3I.

ПРИКЛАД 71E

Транс-4-(4-((8-(4-хлорфеніл)спіро[4.5]дец-7-ен-7-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 71D і використанням сполуки Прикладу 9C замість сполуки Прикладу 3J і сполуки Прикладу 11B, відповідно. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,64 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,44-7,53 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,07 (д, 3H), 6,66 (дд, 1H), 6,37 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,50-3,70 (м, 5H), 3,04 (с, 4H), 2,55-2,76 (м, 5H), 2,34-2,39 (м, 1H), 2,20 (д, 6H), 2,03 (с, 4H), 1,91 (с, 2H), 1,61 (кв., 4H), 1,51 (т, 2H), 1,36-1,46 (м, 8H).

ПРИКЛАД 72

Цис-4-(4-((4-(4-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((4-метоксициклогексил)метил)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 15H і сполуки Прикладу 29A замість сполуки Прикладу 3J і сполуки Прикладу 11B, відповідно. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 11,45 (с, 1H), 8,59 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,47-7,52 (м, 2H), 7,37 (д, 2H), 7,13 (д, 2H), 7,08 (д, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,35-6,42 (м, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,37 (с, 1H), 3,26 (т, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,07 (с, 4H), 2,83 (с, 2H), 2,17 (д, 6H), 1,81 (дд, 2H), 1,64-1,73 (м, 1H), 1,48 (дд, 2H), 1,23-1,41 (м, 4H), 1,18 (с, 6H).

ПРИКЛАД 73

4-(4-((8-(4-хлорфеніл)спіро[4.5]дец-7-ен-7-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 71D і сполуки Прикладу 37D замість сполуки Прикладу 3J і сполуки Прикладу 11B, відповідно. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,68 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,98-8,11 (м, 2H), 4,38 (д, 2H), 3,74-3,82 (м, 2H), 3,54-3,64 (м, 2H), 3,44 (с, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,58-2,89 (м, 2H), 2,13-2,35 (м, 4H), 2,04 (с, 2H), 1,78-1,93 (м, 4H), 1,57-1,65 (м, 4H), 1,52 (т, 2H), 1,36-1,47 (м, 4H).

ПРИКЛАД 74

Транс-4-(4-((8-(4-хлорфеніл)спіро[4.5]дец-7-ен-7-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((4-метоксициклогексил)метил)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 71D і сполуки Прикладу 34B замість сполуки Прикладу 3J і сполуки Прикладу 11B, відповідно. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 11,39 (с, 1H), 8,58 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,47-7,55 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,07 (д, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,25 (т, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,06 (с, 5H), 2,71 (с, 2H), 2,21 (с, 6H), 1,94-2,06 (м, 4H), 1,79 (д, 2H), 1,57-1,65 (м, 5H), 1,51 (т, 2H), 1,39 (т, 4H), 0,95-1,11 (м, 4H).

ПРИКЛАД 75

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 75A

метил 5,5-диметил-2-(трифторметилсульфонілокси)циклогекс-1-енкарбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 4,4-диметил-2-метоксикарбонілциклогексанону замість 5,5-диметил-2-метоксикарбонілциклогексанону в Прикладі 3A.

ПРИКЛАД 75B

метил 2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-енкарбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 75A замість сполуки Прикладу 3A у Прикладі 3B.

ПРИКЛАД 75C

(2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-еніл)метанол

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 75B замість сполуки Прикладу 3B у Прикладі 3C.

ПРИКЛАД 75D

2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-енкарбальдегід

До розчину сполуки Прикладу 75C (2,8 г) у дихлорметані (50 мл) додавали перйодинан Десс-Мартіна (5,68 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, розбавляли простим ефіром і промивали 5 % розчином NaOH і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією з використанням 20 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 75E

метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку одержували, замінюючи 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегід сполукою Прикладу 75D і замінюючи трет-бутил піперазин-1-карбоксилат сполукою Прикладу 15F у Прикладі 1A.

ПРИКЛАД 75F

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 15H, замінюючи сполуку Прикладу 15G сполукою Прикладу 75E.

ПРИКЛАД 75G

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

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 75F і використанням сполуки Прикладу 1F замість сполуки Прикладу 3J і сполуки Прикладу 11B, відповідно. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 11,38 (с, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,47-7,55 (м, 3H), 7,31-7,36 (м, 2H), 7,05-7,13 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,18 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,22-3,31 (м, 4H), 3,07 (с, 4H), 2,67-2,78 (м, 2H), 2,19 (с, 6H), 1,82-1,98 (м, 3H), 1,56-1,66 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,17-1,33 (м, 3H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 76

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

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 75F і використанням сполуки Прикладу 36C замість сполуки Прикладу 3J і сполуки Прикладу 11B, відповідно. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,45-7,51 (м, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,10 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,35 (дд, 1H), 6,25 (с, 1H), 4,29 (д, 2H), 3,88 (дд, 2H), 3,12 (д, 4H), 2,21 (с, 2H), 2,00-2,11 (м, 1H), 1,95 (с, 2H), 1,64 (дд, 2H), 1,27-1,46 (м, 4H), 0,95 (с, 6H).

ПРИКЛАД 77

трет-бутил 3-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл)аміно)сульфоніл)-2-нітрофенокси]метил]морфолін-4-карбоксилат

ПРИКЛАД 77A

трет-бутил 3-((2-нітро-4-сульфамойлфенокси)метил)морфолін-4-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 12A, замінюючи (1,4-діоксан-2-іл)метанол трет-бутил 3-(гідроксиметил)морфолін-4-карбоксилатом.

ПРИКЛАД 77B

трет-бутил 3-([4-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]аміно)сульфоніл)-2-нітрофенокси]метил}морфолін-4-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 77A замість сполуки Прикладу 11B. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,01-8,11 (м, 2H), 7,47-7,61 (м, 4H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,41-4,52 (м, 2H), 4,15-4,28 (м, 1H), 3,59-3,95 (м, 3H), 3,51 (д, 1H), 3,34-3,43 (м, 1H), 3,10 (с, 5H), 2,84 (с, 2H), 2,28 (с, 4H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,20-1,45 (м, 12H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 78

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-(морфолін-3-ілметокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Сполуку Прикладу 77B (100 мг) у дихлорметані (10 мл) при 0°C обробляли трифтороцтовою кислотою (5 мл) протягом 20 хвилин. Реакційну суміш концентрували. Залишок очищали за допомогою обернено-фазовою ВЕРХ на колонці C18 з використанням градієнта 35-60 % ацетонітрилу у воді, яка містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді трифторацетатної солі. Сіль трифтороцтової кислоти розчиняли в дихлорметані (10 мл) і промивали 50 % водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,56 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,42-7,46 (м, 1H), 7,31-7,37 (м, 3H), 7,25 (д, 1H), 7,01-7,09 (м, 2H), 6,64 (дд, 1H), 6,29-6,37 (м, 1H), 6,24 (д, 1H), 4,17-4,31 (м, 2H), 3,90-4,05 (м, 1H), 3,77-3,85 (м, 1H), 3,45-3,59 (м, 4H), 2,94-3,13 (м, 6H), 2,76 (с, 2H), 2,18 (д, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 79

4-(4-([8-(4-хлорфеніл)спіро[4.5]дец-7-ен-7-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([тетрагідро-2H-піран-4-ілметил]аміно)феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 71D і сполуки Прикладу 1F замість сполуки Прикладу 3J і сполуки Прикладу 11B, відповідно. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 11,38 (с, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,77-7,84 (м, 1H), 7,45-7,56 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,04-7,13 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,22-3,31 (м, 4H), 3,07 (с, 4H), 2,71 (с, 2H), 2,21 (с, 6H), 2,03 (с, 2H), 1,81-1,94 (м, 1H), 1,56-1,68 (м, 6H), 1,51 (т, 2H), 1,34-1,45 (м, 4H), 1,20-1,33 (м, 2H).

ПРИКЛАД 80

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 1-(метилсульфоніл)піперидин-4-аміну замість 1-ацетилпіперидин-4-аміну в Прикладі 53B. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (шир. с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,54-7,46 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,57 (м, 2H), 3,08 (шир.с, 4H), 2,95 (тд, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,85-2,72 (м, 2H), 2,30-2,10 (м, 6H), 2,07-1,93 (м, 4H), 1,70 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 81

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1,1-діоксидтетрагідро-2H-тіопіран-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 81A

1,1-Діоксотетрагідро-2H-тіопіран-4-амін

N-Бензил-1,1-діоксотетрагідро-2H-тіопіран-4-амін (2,00 г) додавали до етанолу (40 мл) у посудині високого тиску. Додавали гідроксид паладію на вуглеці (0,587 г,) і розчин перемішували під тиском водню 30 ф/дюйм² (2,109 кг/см²) при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш фільтрували через нейлонову мембрану й розчинник видаляли в умовах вакууму.

ПРИКЛАД 81B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1,1-діоксидтетрагідро-2H-тіопіран-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 81A замість 1-ацетилпіперидин-4-аміну в Прикладі 53B. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,65 (шир. с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,52-7,47 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,22-3,00 (м, 8H), 2,79 (шир. с, 2H), 2,31-2,11 (м, 10H), 1,96 (шир. с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 82

N-[(4-хлор-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання 4-хлор-3-нітробензолсульфонаміду замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,60 (шир. с, 1H), 8,38 (шир. с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,39-7,35 (м, 3H), 7,07 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,34 (м, 1H), 6,28 (д, 1H), 3,31 (шир. с, 2H), 3,17 (шир. с, 8H), 2,18 (м, 2H), 1,98 (шир. с, 2H), 1,42 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 83

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 83A

3-Нітро-4-[1-(2,2,2-трифтор-етил)-піперидин-4-іламіно]-бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-аміну замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 6A.

ПРИКЛАД 83B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 82A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,66 (шир. с, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,52 (дд, 2H), 7,48 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,68 (м, 1H), 3,22 (кВ., 2H), 3,07 (шир. с, 4H), 2,90 (м, 2H), 2,75 (шир. с, 2H), 2,29-2,12 (м, 8H), 1,97-1,86 (м, 4H), 1,63 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 84

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

ПРИКЛАД 84A

1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-ол

Піперидин-4-ол (7,8 г) і дигідро-2H-піран-4(3H)-он (5,0 г) розчиняли в ізопропоксиді титану(IV) (30 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали метанол (40 мл) і реакційну суміш охолоджували до 0 °C. Потім додавали NaBH₄ (3,8 г) по порціях протягом однієї години. Через 2 години додавали 1 н водний розчин NaOH з наступним додаванням етилацетату. Після фільтрування через целіт шари розділяли, водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією з використанням дихлорметану, що містить 5-10 % 7н NH₃ у метанолі.

ПРИКЛАД 84B

5-бром-6-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-ілокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 84A замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу й використання сполуки Прикладу 36A замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонаміду в Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 84C

5-ціано-6-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-ілокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 84B замість сполуки Прикладу 36B у Прикладі 36C.

ПРИКЛАД 84D

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

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 84C замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,50 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,42 (дд, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,25 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,63 (дд, 1H), 6,28 (м, 1H), 6,24 (д, 1H), 5,30 (шир. с, 1H), 4,50 (д, 2H), 3,95 (дд, 2H), 3,30 (м, 5H), 3,02 (шир. с, 4H), 2,95 (шир. с, 2H), 2,24 (шир. с, 4H), 2,17 (шир. м, 4H), 1,96 (с, 2H), 1,90 (шир. м, 4H), 1,60 (шир. м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 85

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-ізопропіл-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 85А

5-ізопропіл-6-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Сполуку Прикладу 36В (0,176 г), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (0,041 г) і ацетат паладію(II) (0,011 г) об'єднували в 10-мл висушений в печі колбі. Додавали тетрагідрофуран (1 мл) і суміш продували азотом і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 5 хвилин. Додавали розчин 2-пропілцинкброміду (0,5 М у тетрагідрофурані) (1,5 мл) і перемішування продовжували в атмосфері азоту протягом ночі. Додавали додаткову кількість 2-2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфенілу (0,041 г) і ацетату паладію(II) (0,011 г). Суміш продували азотом і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 5 хвилин. Додавали розчин 2-пропілцинкброміду (0,5 М у тетрагідрофурані) (1,5 мл) і перемішування продовжували в атмосфері азоту протягом 2,5 днів. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою й насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували й хроматографували на силікагелі з використанням 0 до 3 % метанолу в CH₂Cl₂ як елюенту. Отримана речовина знову хроматографували на силікагелі з використанням 10-40 % етилацетату в CH₂Cl₂ як елюенту, розтирали в порошок з діетиловим ефіром і сушили в умовах вакууму при 45°C з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 85В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-ізопропіл-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 85А замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,70 (с, 1Н), 8,49 (м, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,90 (м, 1Н), 7,57 (м, 1Н), 7,52 (т, 1Н), 7,48 (дд, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,04 (д, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,41 (дд, 1Н), 6,17 (с, 1Н), 4,19 (м, 2Н), 3,88 (м, 2Н), 3,30 (м, 2Н), 3,05 (м, 5Н), 2,77 (с, 2Н), 2,21 (с, 4Н), 2,14 (с, 2Н), 2,03 (м, 1Н), 1,95 (с, 2Н), 1,64 (м, 2Н), 1,34 (м, 4Н), 1,12 (д, 6Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 86

N-([3-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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 86А

3-фтор-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 3,4-дифторбензолсульфонаміду замість 4-хлор-3-нітробензолсульфонаміду і використання (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанаміну замість дигідрохлориду 4-метилпіперазин-1-аміну в Прикладі 6А.

ПРИКЛАД 86В

3-хлор-5-фтор-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 86А замість сполуки Прикладу 52В у Прикладі 52С.

ПРИКЛАД 86С

N-([3-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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 86В замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,72 (с, 1Н), 11,20 (с, 1Н), 8,08 (д, 1Н), 7,61 (м, 2Н), 7,50 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,42 (дд, 1Н), 6,16 (д, 1Н), 6,09 (м, 1Н), 3,81 (дд, 2Н), 3,25 (м, 4Н), 3,07 (м, 4Н), 2,76 (с, 2Н), 2,18 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,72 (м, 1Н), 1,53 (д, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 1,16 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 87

4-[4-([4'-хлор-1,1'-біфеніл-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 87А

метил 2-(1Н-індол-5-ілокси)-4-фторбензоат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 5лгдіоксиіндола замість сполуки Прикладу 3Г у Прикладі 3Н.

ПРИКЛАД 87В

метил 2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 87A замість сполуки Прикладу 3H у Прикладі 3I.

5 ПРИКЛАД 87C

2-(1H-індол-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 87B замість сполуки Прикладу 3I у Прикладі 3J.

10 ПРИКЛАД 87D

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-біфеніл-2-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 одержували шляхом використання сполуки Прикладу 87C замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G, за винятком того, що в даному прикладі неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ із використанням 250×50 мм C18 колонки й використовували для елюювання 20-100 % CH₃CN vs. 0,1 % трифтороцтової кислоти у воді, з одержанням продукту у вигляді трифторацетатної солі. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,40 (шир. с, 1H), 11,17 (с, 1H), 9,50 (дуже шир. с, 1H), 8,61 (т, 1H), 8,57 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,70 (шир. с, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,36 (м, 5H), 7,10 (с, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,83 (дд, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,37 (м, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,30 (шир. с, 1H), 3,84 (дд, 2H), 3,70 (шир. с, 1H), 3,30 (м, 6H), 3,20, 2,95, 2,80 (усі шир. с, усього 6H), 1,86 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,25 (м, 2H).

20 ПРИКЛАД 88

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-біфеніл-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-2-(1H-індол-5-ілокси)-N-({4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 87C замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 2A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G, за винятком того, що в даному прикладі неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ із використанням 250×50 мм C18 колонки й з використанням для елюювання 20-100 % CH₃CN vs. 0,1 % трифтороцтової кислоти у воді, з одержанням продукту у вигляді трифторацетатної солі. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,40 (шир. с, 1H), 11,19 (с, 1H), 9,60 (дуже шир. с, 1H), 8,69 (т, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,65 (шир. с, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,38 (м, 5H), 7,12 (м, 2H), 6,83 (дд, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,38 (шир. с, 1H), 4,00 (м, 2H), 3,80 (шир. с, 1H), 3,40 (м, 4H), 3,30-2,80 (модульований, 10H), 3,20 (м, 4H), 1,96 (м, 2H).

35 ПРИКЛАД 89

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)аміно]феніл}сульфоніл)бензамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 87C замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 3M замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,15 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,84 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,39-7,31 (м, 4H), 7,12 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,84 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,38 (т, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,94 (м, 2H), 3,84 (м, 1H), 3,02 (м, 8H), 2,79 (м, 3H), 2,72 (с, 2H), 2,20-2,02 (м, 8H), 1,85 (м, 6H), 1,60 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

40 ПРИКЛАД 90

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

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 87C замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 4A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) 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).

50 ПРИКЛАД 91

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

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 6A замість сполуки Прикладу 11B і використання сполуки Прикладу 87C замість сполуки Прикладу 3J у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,14 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,53 (д, 1H), 7,84 (дд, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,12 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,84 (дд, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,00 (м, 4H), 2,90 (м, 4H), 2,71 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,15 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,37 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

60 ПРИКЛАД 92

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 одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 87C і сполуки Прикладу 12A замість сполуки Прикладу 3J і сполуки Прикладу 11B, відповідно. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,16 (с, 2H), 8,39 (д, 1H), 8,06 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,38-7,43 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,20-4,28 (м, 2H), 3,85-3,91 (м, 1H), 3,82 (дд, 1H), 3,74-3,78 (м, 1H), 3,59-3,69 (м, 2H), 3,40-3,51 (м, 2H), 3,05 (с, 4H), 2,78 (с, 2H), 2,23 (с, 4H), 2,14 (с, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 93

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

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 87C замість сполуки Прикладу 3J і використання сполуки Прикладу 16A замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,26 (м, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,86 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,51 (м, 4H), 3,28 (с, 3H), 3,03 (с, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 94

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

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 87C замість сполуки Прикладу 3J і використання сполуки Прикладу 17A замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,20 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,33 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,07 (м, 3H), 6,86 (дд, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,21 (д, 1H), 3,84 (дд, 2H), 3,59 (м, 2H), 3,25 (м, 6H), 3,00 (м, 2H), 2,74 (с, 2H), 2,54 (м, 2H), 2,18 (с, 2H), 2,01 (с, 2H), 1,83 (м, 1H), 1,54 (м, 2H), 1,45 (т, 2H), 1,23 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 95

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 95A

1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піперидин-4-амін

Трет-бутил піперидин-4-ілкарбамат (0,212 г), 1,3-дифторпропан-2-он (0,149 г) і триацетоксиборогідрид натрію (0,337 г) перемішували разом у дихлоретані при кімнатній температурі. Після перемішування протягом ночі реакцію гасили водою (10 мл) і екстрагували в дихлорметан (2×20 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок обробляли хлористим воднем (4,0М у діоксані, 1,323 мл) протягом 1 години з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді HCl солі після концентрування.

ПРИКЛАД 95B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піперидин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Сполуку Прикладу 95A (0,057 г) і сполуку Прикладу 53A (0,162 г) суспендували в діоксані (3 мл) і нагрівали до 105 °C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, завантажували на силікагель (GraceResolv 12 г) і елюювали з використанням градієнта від 0,5 % до 4 % метанолу/дихлорметан. Фракції, що містять продукт, концентрували й завантажували на C18 (SF25-75 г Analogix колонка) і елюювали з використанням градієнта 30 % до 60 % ацетонітрилу/вода. Продукт розподіляли між дихлорметаном (20 мл) і насиченим водним розчином NaHCO₃ (20 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,10 (с, 1H), 8,88 (д, 2H), 8,45 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,18-8,09 (м, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,23-7,19 (м, 1H), 6,91 (д, 3H), 6,53 (д, 2H), 5,98 (д, 1H), 4,64 (дд, 4H), 3,68-3,50 (м, 1H), 3,01 (д, 6H), 2,72 (д, 4H), 2,19 (с, 11H), 1,69 (с, 2H), 1,41 (с, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 96

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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 96A

5-хлор-6-([4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл]метокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 40А замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у використанні сполуки Прикладу 37С замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолю в Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 96В

- 5 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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 96А замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 8,41 (с, 1Н), 8,03 (д, 1Н), 7,56 (д, 1Н), 7,50 (м, 2Н), 7,35 (д, 2Н), 7,04 (д, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,39 (м, 1Н), 6,22 (с, 1Н), 4,50 (д, 2Н), 3,78 (м, 2Н), 3,60 (м, 2Н), 3,12 (дуже шир.с, 4Н), 2,93 (дуже шир. с, 2Н), 2,38 (дуже шир. с, 4Н), 2,17 (шир. м, 2Н), 1,96 (с, 2Н), 1,86 (м, 4Н), 1,40 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 97

- 15 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[1-(2,2-дифторетил)піперидин-4-іл]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 97А

трет-бутил 4-(2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)піперидин-1-карбоксилат

- 20 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання трет-бутил 4-амінопіперидин-1-карбоксилату замість дигідрохлорид 4-метилпіперазин-1-аміну в Прикладі 6А.

ПРИКЛАД 97В

3-нітро-4-(піперидин-4-іламіно)бензолсульфонамід

- 25 Трет-бутил 4-(2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)піперидин-1-карбоксилат розчиняли в дихлорметані (3 мл) і обробляли 1н розчином НСІ у простому ефірі (4 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі потім концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 97С

4-(1-(2,2-дифторетил)піперидин-4-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

- 30 3-нітро-4-(піперидин-4-іламіно)бензолсульфонамід гідрохлорид (0,100 г), 1,1-дифтор-2-йодетан (0,063 мл) і діізопропіламін (0,156 мл) перемішували разом в N, N-диметилформаміді (3 мл) і нагрівали до 85 °С. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (50 мл) і промивали водою (50 мл), насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок завантажували на силікагель (GraceResolve 12 г) і елюювали з використанням градієнта від 0,5 % метанолю/дихлорметан до 3 % метанолю/дихлорметан протягом 30 хвилин з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 97D

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[1-(2,2-дифторетил)піперидин-4-іл]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

- 40 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 97В замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 1Н), 11,54-11,27 (м, 1Н), 8,55 (д, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 8,03 (д, 1Н), 7,81 (д, 1Н), 7,50 (дд, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,13 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (д, 1Н), 6,38 (дд, 1Н), 6,15 (дт, 2Н), 3,64 (с, 1Н), 3,07 (с, 4Н), 2,79 (ддд, 6Н), 2,41 (т, 2Н), 2,17 (д, 6Н), 1,92 (д, 4Н), 1,61 (д, 2Н), 1,38 (с, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 98

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-[[1-(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

- 50 Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 53В, замінюючи 1-ацетилпіперидин-4-амін 4-аміно-1-циклопропілпіперидином. ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,65 (с, 1Н), 8,54 (д, 1Н), 8,22 (д, 1Н), 8,02 (д, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,49 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,11 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,38 (дд, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,69 (м, 1Н), 3,06 (м, 4Н), 2,92 (м, 2Н), 2,74 (с, 2Н), 2,23 (м, 7Н), 1,93 (м, 5Н), 1,77 (м, 1Н), 1,55 (м, 3Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н), 0,43 (м, 4Н).

ПРИКЛАД 99

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[1-(1-морфолін-4-ілциклогексил)метил]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

- 60 Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 53В, замінюючи 1-ацетилпіперидин-4-амін 1-(4-морфоліно)циклогексанметиламіном. ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,70 (с, 1Н), 9,06 (с, 1Н), 8,59 (д, 1Н), 8,06 (д, 1Н), 7,83 (дд, 1Н), 7,57

(д, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,34 (м, 3H), 7,19 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,41 (дд, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,56 (м, 6H), 3,44 (м, 2H), 3,07 (м, 5H), 2,57 (м, 5H), 2,24 (м, 6H), 1,95 (с, 3H), 1,45 (м, 6H), 1,23 (м, 3H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 100

- 5 Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-(дициклопропіламіно)циклогексил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 100A

Транс-трет-бутил-4-(дициклопропіламіно)циклогексилкарбамат

- 10 Суспензію транс-трет-бутил-4-аміноциклогексилкарбамату (1 г), молекулярних сит 3Å (1 г), оцтової кислоти (2,67 мл), (1-етоксициклопропокси)триметилсилану (3,74 мл) і ціаноборогідриду натрію (0,880 г) у безводному метанолі (10 мл) нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Нерозчинні речовини відфільтровували, отриманий розчин підлугували за допомогою водного розчину NaOH (6 M) до pH 14 і екстрагували простим ефіром. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель 80 г, 30-100 % ацетону/гексан) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 100B

(транс)-N¹,N¹-дициклопропілциклогексан-1,4-діамін біс(2,2,2-трифторацетат)

- 20 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 100A замість сполуки Прикладу 39A у Прикладі 39B.

ПРИКЛАД 100C

Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-(дициклопропіламіно)циклогексил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

- 25 Суспензію сполуки Прикладу 53A (0,14 г), сполуки Прикладу 100B (0,112 г) і N, N-діізопропілетиламіну (0,310 мл) у діоксані (10 мл) перемішували протягом 3 днів при 100°C. Продукт концентрували й очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (C8, 30 % - 100 % CH₃CN/вода/0,1 % трифтороцтової кислоти). ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,07 (с, 1H), 9,28 (д, 1H), 8,41-8,45 (м, 2H), 8,37 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,67 (д, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 7,01 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,48-6,51 (м, 1H), 3,43 (ддд, 1H), 3,03-3,09 (м, 4H), 2,72-2,79 (м, 3H), 2,22-2,28 (м, 2H), 2,11-2,16 (м, 4H), 2,10 (с, 2H), 2,00-2,05 (м, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,89 (с, 1H), 1,86 (с, 3H), 1,62-1,71 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,19-1,29 (м, 2H), 0,93 (с, 6H), 0,48 (д, 8H).

ПРИКЛАД 101

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

ПРИКЛАД 101A

Етил 2-гідроксид-6,6-диметилциклогекс-1-енкарбоксилат

- 40 В 500-мл висушену полум'ям круглодонну колбу додавали йодид міді(І) (18 г) у простому ефірі (200 мл) з одержанням суспензії. Після охолодження до -5°C додавали по краплях метиллітій (120 мл, 1,6M у простому ефірі). Після перемішування при -5°C протягом 1 години додавали по краплях 3-метилциклогекс-2-енон (5,15 мл) в 15 мл простого ефіру й суміш перемішували при -5°C протягом 1 години. Після охолодження до -78°C додавали по краплях гексаметилфосфорамід (60 мл). Додавали етилкарбоноціанідат (23,74 мл). Після перемішування при -78 °C протягом 20 хвилин суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 1 години. Суміш виливали в холодну воду й шари розділяли. Водний шар екстрагували простим ефіром (3× 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином NH₄Cl (3× 20 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували й сушили в умовах вакууму. Неочищений продукт вносили в колонку із силікагелем і очищали з використанням для елюювання 0-10 % етилацетату в гексані.

ПРИКЛАД 101B

Етил 6,6-диметил-2-(трифторметилсульфонілокси)циклогекс-1-енкарбоксилат

- 55 В 500-мл круглодонну колбу додавали промитий гексаном гідрід натрію (0,5 г) у дихлорметані (100 мл) з одержанням суспензії. Після охолодження до -5 °C додавали сполуку Прикладу 101A (2,0 г). Після перемішування при -5 °C протягом 30 хвилин суміш охолоджували до -78°C. Додавали трифторметансульфоновий ангідрид (2,2 мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. До суміші повільно додавали воду, водний шар потім екстрагували дихлорметаном (2× 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином NH₄Cl і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували.

ПРИКЛАД 101C

етил 2-(4-хлорфеніл)-6,6-диметилциклогекс-1-енкарбоксилат

В 25-мл мікрохвильову пробірку додавали сполуку Прикладу 101B (2,9 г), 4-хлорфенілборонову кислоту (2,2 г) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,05 г) в 1,2-диметоксіетані/метанолі (2:1, 10 мл) з одержанням розчину. Потім додавали фторид цезію (4 г). Реакційну суміш перемішували при 150 °C при (100W) у мікрохвильовому реакторі Biotage Initiator протягом 30 хвилин. Після видалення розчинників додавали воду й суміш екстрагували етилацетатом (2×). Об'єднані органічні шари сушили за допомогою MgSO₄. Після фільтрування неочищений продукт очищали обернено-фазовою хроматографією з використанням для елюювання 50-100 % ацетонітрилу/вода з 0,1 % трифтороцтової кислоти.

ПРИКЛАД 101D

(2-(4-хлорфеніл)-6,6-диметилциклогекс-1-еніл)метанол

В 100-мл круглодонну колбу додавали алюмогідрид літію (1 г) у простому ефірі (20 мл) з одержанням суспензії. Повільно додавали сполуку Прикладу 101C (1 г), розчинену в простому ефірі (5 мл), через шприц. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після охолодження до 0°C реакцію гасили водою. Простий ефір (2× 10 мл) використовували для екстрагування продукту. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням для елюювання 0-15 % етилацетату в гексані.

ПРИКЛАД 101E

Метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-6,6-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

До 0°C розчину сполуки Прикладу 101D (0,43 г) у дихлорметані (5 мл) додавали триетиламін (1 мл). Потім повільно додавали метансульфонілхлорид (0,134 мл). Через 5 хвилин додавали сполуку Прикладу 15F (0,61 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на діоксиді кремнію, використовуючи 0 до 25 % етилацетату в гексані, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 101F

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-6,6-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

В 5-мл мікрохвильову пробірку додавали гідроксид літію гідрат (15 мг) і сполуку Прикладу 101E (45 мг) у діоксані/воді(2:1) (2 мл) з одержанням суспензії. Суміш нагрівали до 130 °C у мікрохвильовому реакторі Biotage Initiator протягом 20 хвилин. Після охолодження й нейтралізації за допомогою HCl неочищений продукт вносили в колонку для препаративної ВЕРХ і елюювали за допомогою 20-80 % ацетонітрилу/вода з 0,1 % трифтороцтової кислоти.

ПРИКЛАД 101G

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-6,6-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 101F замість сполуки Прикладу 3J і використання сполуки Прикладу 1F замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,68 (с, 1H), 11,47 (с, 1H), 8,58 (м, 2H), 8,03 (м, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,31 (д, 2H), 7,10 (м, 1H), 7,02 (д, 2H), 6,65 (м, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,15 (м, 1H), 3,85 (м, 2H), 3,27 (м, 4H), 2,97 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,14 (м, 6H), 1,70 (м, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,44 (м, 2H), 1,26 (м, 3H), 1,16 (м, 6H).

ПРИКЛАД 102

N-((5-бром-6-([4-етилморфолін-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 102A

(4-етилморфолін-3-іл)метанол

Морфолін-3-ілметанол (500 мг) і йодетан (666 мг) в N, N-диметилформаміді обробляли за допомогою K₂CO₃ (1,1 г) протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 102B

5-бром-6-((4-етилморфолін-3-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 12A, замінюючи 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід і (1,4-діоксан-2-іл)метанол 5-бром-6-фторпіридин-3-сульфонамідом і сполукою Прикладу 102A, відповідно.

ПРИКЛАД 102C

N-((5-бром-6-([4-етилморфолін-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 102B замість сполуки Прикладу 11B. ^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,45-7,50 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,66 (дд, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,58 (дд, 1H), 4,39-4,50 (м, 1H), 3,78-3,90 (м, 1H), 3,67-3,77 (м, 1H), 3,50-3,65 (м, 2H), 3,08 (с, 4H), 2,59-3,00 (м, 4H), 2,20-2,39 (м, 2H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,99-1,11 (м, 3H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 103

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-етилморфолін-3-іл)метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 103A

4-((4-етилморфолін-3-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 12A, замінюючи (1,4-діоксан-2-іл)метанол сполукою Прикладу 102A.

ПРИКЛАД 103B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-етилморфолін-3-іл)метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 103A замість сполуки Прикладу 11B. ^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,66 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,99-8,06 (м, 2H), 7,47-7,57 (м, 3H), 7,45 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,42 (дд, 1H), 4,23 (дд, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,69 (д, 1H), 3,49-3,63 (м, 2H), 3,08 (с, 4H), 2,92 (с, 1H), 2,81 (с, 4H), 2,54 (с, 1H), 2,25 (с, 4H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,00 (т, 3H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 104

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([4-тетрагідро-2H-піран-4-ілморфолін-3-іл)метокси]феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Сполуку Прикладу 78 (20 мг) і дигідро-2H-піран-4(3H)-он (10 мг) у дихлоретані (2 мл) обробляли за допомогою NaCNBH_3 (9,74 мг) протягом ночі. Додавали додаткову кількість дигідро-2H-піран-4(3H)-ону (20 мг) і ізопроксиду титану (IV) (0,05 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ на колонці C18 з використанням градієнта 35-60 % ацетонітрилу у воді, яка містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді трифторацетатної солі. Сіль трифтороцтової кислоти розчиняли в дихлорметані (6 мл) і промивали 50 % водним розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,04 (с, 2H), 7,44-7,58 (м, 4H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 3,85 (д, 2H), 3,71 (д, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,20-3,29 (м, 2H), 3,08 (с, 5H), 2,54-2,96 (м, 5H), 2,06-2,42 (м, 5H), 1,96 (с, 2H), 1,77 (д, 1H), 1,53-1,66 (м, 1H), 1,29-1,51 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 105

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

ПРИКЛАД 105A

(S)-трет-бутил 1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (S)-трет-бутил піперидин-3-ілкарбамату замість трет-бутил піперазин-1-карбоксилату й використання дигідро-2H-піран-4(3H)-ону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду в Прикладі 1A.

ПРИКЛАД 105B

(S)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-3-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 105A замість сполуки Прикладу 1A у Прикладі 1B.

ПРИКЛАД 105C

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

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 105B замість 4наміну в Прикладі 53B. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 8,68 (шир. с, 1H), 8,54 (шир. с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,03 (м, 3H), 6,67 (дд, 1H),

6,38 (м, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,98 (м, 2Н), 3,90 (м, 2Н), 3,52 (м, 2Н), 3,09 (с, 2Н), 3,05 (м, 4Н), 2,77 (м, 2Н), 2,60 (м, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (м, 2Н), 1,65 (м, 5Н), 1,50 (м, 3Н), 1,38 (м, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 106

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((5-ціано-6-
5 [(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-
ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 106А

5-Бром-6-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метиламіно)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (тетрагідро-2Н-піран-4-
10 іл)метанаміну замість сполуки Прикладу 3L у Прикладі 61A.

ПРИКЛАД 106В

5-ціано-6-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метиламіно)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 106А
замість сполуки Прикладу 36В у Прикладі 36С.

ПРИКЛАД 106С

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((5-ціано-6-
[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-
ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 106В
20 замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ
11,62 (с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 8,01 (д, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,56 (д, 1Н), 7,48 (д, 2Н), 7,34 (д,
2Н), 7,04 (д, 2Н), 6,64 (м, 1Н), 6,37 (с, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,81 (дд, 2Н), 3,25 (м, 4Н), 3,04 (с, 4Н),
2,74 (с, 2Н), 2,17 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,87 (м, 1Н), 1,53 (м, 2Н), 1,37 (т, 2Н), 1,18 (м, 2Н), 0,91 (с,
6Н).

ПРИКЛАД 107

Транс-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((4-
[(1,1-діоксидіоморфолін-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-
ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 107А

3-нітро-4-(4-аміноіоморфолін-1,1-діоксид)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 4-аміноіоморфолін-1,1-
діоксиду замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 107В

Транс-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((4-
35 [(1,1-діоксидіоморфолін-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-
ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 107А
замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ
40 11,64 (с, 1Н), 9,58 (с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 8,02 (д, 1Н), 7,78 (м, 2Н), 7,50 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,04 (д,
2Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,38 (с, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,48 (м, 4Н), 3,23 (м, 4Н), 3,05 (с, 4Н), 2,73 (д, 2Н),
2,16 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 108

N-[(4-([4-(4-амінотетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-([2-(4-
45 хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-
ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 108А

4-((4-амінотетрагідро-2Н-піран-4-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 4-(амінометил)тетрагідро-
2Н-піран-4-аміну замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанаміну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 108В

N-[(4-([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-піроло[2,3-б]піридин-5-
ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 108А
55 замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ
11,55 (с, 1Н), 8,45 (с, 2Н), 7,95 (д, 1Н), 7,75-7,77 (м, 1Н), 7,57 (д, 2Н), 7,44 (с, 1Н), 7,34 (д, 2Н),
7,09 (д, J=8,85 Гц, 1Н), 7,05 (д, 2Н), 6,69 (дд, 1Н), 6,33 (д, 1Н), 6,22 (д, 1Н), 3,59-3,71 (м, 6Н), 3,01
(с, 4Н), 2,73 (с, 2Н), 2,15-2,19 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,71-1,74 (м, 2Н), 1,59-1,61 (м, 1Н), 1,38 (т,
2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 109

Транс-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((5-ціано-6-((4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно)піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 109А

5 Транс-5-бром-6-(4-морфоліноциклогексилокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 9В замість сполуки Прикладу 3L у Прикладі 61А.

ПРИКЛАД 109В

Транс-5-ціано-6-(4-морфоліноциклогексиламіно)піридин-3-сульфонамід

10 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 109А замість сполуки Прикладу 36В у Прикладі 36С.

ПРИКЛАД 109С

Транс-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((5-ціано-6-((4-морфолін-4-ілциклогексил)аміно)піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

15 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 109В замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,59 (с, 1Н), 8,56 (д, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 8,00 (д, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 7,47 (м, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,04 (д, 2Н), 6,64 (дд, 1Н), 6,36 (д, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 4,00 (м, 1Н), 3,65 (м, 4Н), 3,28 (м, 4Н), 3,03 (м, 4Н), 2,73 (м, 4Н), 2,16 (м, 6Н), 1,90 (м, 6Н), 1,40 (м, 6Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 110

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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

25 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 52В замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,71 (с, 1Н), 11,23 (с, 1Н), 8,08 (д, 1Н), 7,91 (д, 1Н), 7,74 (дд, 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,52 (м, 2Н), 7,34 (м, 2Н), 7,16 (с, 1Н), 7,04 (м, 2Н), 6,83 (д, 1Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,43 (дд, 1Н), 6,16 (д, 1Н), 3,83 (дд, 2Н), 3,23 (м, 2Н), 3,12 (т, 2Н), 3,06 (м, 4Н), 2,73 (м, 2Н), 2,15 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,82 (м, 1Н), 1,58 (м, 2Н), 1,38 (м, 2Н), 1,18 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 111

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-((1S, 3R)-3-морфолін-4-ілциклопентил)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

35 ПРИКЛАД 111А

бензил (1S, 3R)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклопентилкарбамат

(1S, 3R)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклопентанкарбонову кислоту (1,03 г), дифенілфосфорилазид (DPPA, 1,00 мл), триетиламін (0,929 мл) і бензиловий спирт (0,931 мл) об'єднували в толуолі (10 мл) і перемішували при 100°C протягом 24 годин. Розчин охолоджували й хроматографували на силікагелі з використанням 10 % етилацетату/гексан з одержанням чистого продукту.

ПРИКЛАД 111В

бензил (1S, 3R)-3-аміноциклопентилкарбамат

45 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 111А замість сполуки Прикладу 1А у Прикладі 1В.

ПРИКЛАД 111С

бензил (1S, 3R)-3-морфоліноциклопентилкарбамат

50 Розчин сполуки Прикладу 111В (400 мг), 1-бром-2-(2-брометокси)етану (0,246 мл) і триетиламіну (0,595 мл) в N, N-диметилформаміді (6 мл) перемішували при 70°C протягом 24 годин. Розчин охолоджували й виливали в етилацетат (200 мл). Розчин екстрагували 3× водою, промивали насиченим сольовим розчином, концентрували й хроматографували на силікагелі з використанням 10 % метанолу/етилацетат з одержанням чистого продукту.

ПРИКЛАД 111D

(1S, 3R)-3-морфоліноциклопентанамін

55 Сполуку Прикладу 111С (300 мг) і етанол (20 мл) додавали до вологого 20 % Pd(OH)₂-C (60,0 мг) в 50-мл посудині високого тиску й перемішували протягом 8 годин при 30 ф/дюйм² (2,109 кг/см²). Суміш фільтрували через нейлонову мембрану й конденсували з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 111Е

60 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-((1S, 3R)-3-морфолін-4-ілциклопентил)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 111D замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (диметилсульфоксид-d₆) δ 11,65 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,28 (дд, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,92 (дд, 1H), 6,85 (дд, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 4,08 (м, 1H), 3,60 (шир. с, 4H), 3,06 (шир. с, 4H), 2,73 (шир. с, 3H), 2,48 (м, 4H), 2,28 (м, 1H), 2,18 (м, 6H), 2,07 (м, 1H), 1,95 (с, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 112

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-((1R, 3S)-3-морфолін-4-ілциклопентил)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 112A

трет-бутил (1R, 3S)-3-аміноциклопентилкарбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 111A замість сполуки Прикладу 111C у Прикладі 111D.

ПРИКЛАД 112B

трет-бутил (1R, 3S)-3-морфоліноциклопентилкарбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 112A замість сполуки Прикладу 111B у Прикладі 111C.

ПРИКЛАД 112C

(1R, 3S)-3-морфоліноциклопентанамін

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 112B замість сполуки Прикладу 1A у Прикладі 1B.

ПРИКЛАД 112D

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-((1R, 3S)-3-морфолін-4-ілциклопентил)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 112C замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (диметилсульфоксид-d₆) δ 11,35 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,44 (дд, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 7,02 (дд, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,37 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,11 (м, 1H), 3,61 (шир. с, 4H), 3,06 (шир. с, 4H), 2,73 (шир. с, 3H), 2,50 (м, 4H), 2,28 (м, 1H), 2,18 (м, 6H), 2,06 (м, 1H), 1,95 (с, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,66 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 113

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((морфолін-2-ілметил)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 113A

трет-бутил 2-((2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат
Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання трет-бутил 2-(амінометил)морфолін-4-карбоксилату замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 113B

трет-бутил 2-((4-(N-(2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)сульфамойл)-2-нітрофеніламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 113A замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G, за винятком того, що продукт очищали на колонці із силікагелем і елюювали за допомогою 4 % метанолу в дихлорметані.

ПРИКЛАД 113C

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((морфолін-2-ілметил)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 113B замість сполуки Прикладу 66B у Прикладі 66C. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,60 (с, 1H), 8,55 (шир. с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,49-7,46 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,07 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,66 (дд, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,00 (дд, 1H), 3,91 (м, 1H), 3,70 (т, 1H), 3,60 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 3,32 (м, 1H), 3,16 (д, 1H), 3,05 (м, 4H), 2,98 (тд, 1H), 2,86 (т, 1H), 2,73 (с, 2H), 2,20-2,12 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 114

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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 114А

5 3-нітро-4-((тетрагідрофуран-3-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 3-амінометилтетрагідрофурану замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 114В

10 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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 114А замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,68 (с, 1H), 11,42 (шир. с, 1H), 8,63 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,53-7,48 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,10 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,82-3,79 (м, 1H), 3,71 (т, 1H), 3,62 (дд, 1H), 3,50 (дд, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,32 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,58 (м, 1H), 2,25-2,00 (м, 6H), 1,98 (м, 1H), 1,95 (с, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 115

20 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-({1-[цис-3-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл]піперидин-4-іл}аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 115А

Цис-трет-бутил 1-(3-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-ілкарбамат

25 Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді рацемату цис діастереомер шляхом використання трет-бутил піперидин-4-ілкарбамату замість піперидин-4-олу й використання 3-фтордигідро-2H-піран-4(3H)-ону (отриманий способом, описаним в US2005/0101628A1) замість дигідро-2H-піран-4(3H)-ону в Прикладі 84А.

ПРИКЛАД 115В

Цис-1-(3-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-амін

30 Сполуку Прикладу 115А (0,29 г) розчиняли в CH₂Cl₂ (9 мл), потім додавали 4 н розчин HCl у діоксані (4 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли за допомогою CH₂Cl₂ (30 мл), потім додавали 4 н водний розчин NaOH (5 мл). Після струшування й розділення шарів водний шар насичували твердим NaCl і екстрагували додатковою кількістю CH₂Cl₂ (10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄. Після фільтрування й концентрування амін використовували без додаткового очищення.

ПРИКЛАД 115С

40 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-({1-[цис-3-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл]піперидин-4-іл}аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 115В замість 4наміну в Прикладі 53В. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,64 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,43 (шир. д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,11 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,66 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,92 (д, 1H), 3,95 (м, 2H), 3,70 (дуже шир. м, 1H), 3,50, 3,40, 3,30 (усі м, усього 5H), 3,05, 3,00 (обидва дуже шир. м, усього 5H), 2,74 (с, 2H), 2,55 (дуже шир. м, 1H), 2,18 (шир. м, 6H), 1,95 (м, 4H), 1,88 (ддд, 1H), 1,63 (дуже шир. м, 3H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 116

50 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-ілазетидин-3-іл)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 116А

1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)азетидин-3-амін

55 Трет-бутилазетидин-3-ілкарбамат (0,46 г), дигідро-2H-піран-4(3H)-он (0,29 г) і триацетоксиборогідрид натрію (0,85 г) перемішували разом у дихлорметані (5 мл) протягом ночі. Реакційну суміш виливали в дихлорметан (50 мл) і насичений водний розчин NaHCO₃ (25 мл). Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином (25 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Хроматографія на силікагелі (GraceResolv 12 г) з елюванням з використанням градієнта 0,75 % до 7,5 % метанолу/дихлорметан протягом 20 хвилин давала Вос-захищену проміжну сполуку. Обробка за допомогою HCl (4,0M у діоксані, 2 мл) і метанолу (1 мл) протягом 1 години давала після концентрування вказану в заголовку сполуку у вигляді ди-HCl солі.

ПРИКЛАД 116В

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-ілазетидин-3-іл)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Суспензію 2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-N-(4-хлор-3-нітрофенілсульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензаміду (0,180 г), 1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)азетидин-3-аміну (0,078 г) і триетиламіну (0,159 мл) у діоксані (2 мл) дегазували азотом протягом 30 секунд потім герметично закривали. Реакційну суміш нагрівали до 110 °С. Після перемішування протягом 16 годин додавали додаткову кількість триетиламіну (10 еквівалентів у цілому) і диметилсульфоксид (1 мл) і реакційну суміш перемішували ще протягом 18 годин при 110 °С. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли водою (50 мл) і екстрагували дихлорметаном (2×150 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Хроматографія на силікагелі (GraceResolv 12 г) і елюювання з використанням градієнта 0,75 % до 7,5 % метанолу/дихлорметан (Швидкість потоку = 36 мл/хвилини) давала вказану в заголовку сполуку. ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,59 (с, 1Н), 8,49 (д, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 7,97 (д, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,47 (дд, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,04 (д, 2Н), 6,90-6,78 (м, 1Н), 6,65 (д, 1Н), 6,35 (с, 1Н), 6,21 (с, 1Н), 4,47-4,23 (м, 1Н), 3,83 (с, 3Н), 3,05 (с, 6Н), 2,73 (с, 2Н), 2,18 (с, 8Н), 1,95 (с, 2Н), 1,68 (с, 2Н), 1,38 (с, 2Н), 1,24 (с, 4Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 117

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідрофуран-3-ілазетидин-3-іл)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 117А

1-(тетрагідрофуран-3-іл)азетидин-3-амін

Трет-бутилазетидин-3-ілкарбамат (0,550 г), дигідрофуран-3(2Н)-он (0,412 г) і триацетоксиборогідрид натрію (1,015 г) перемішували разом у дихлорметані (5 мл). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш виливали в насичений водний розчин NaHCO₃ (25 мл) і екстрагували дихлорметаном (50 мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (25 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Хроматографія на силікагелі (GraceResolv 12 г) і елюювання з використанням градієнта 0,5 % до 7,5 % метанолу/дихлорметан протягом 30 хвилин давала трет-бутил 1-(тетрагідрофуран-3-іл)азетидин-3-ілкарбамат. Отриману речовину обробляли за допомогою HCl/діоксан протягом 1 години й потім концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 117В

3-нітро-4-(1-(тетрагідрофуран-3-іл)азетидин-3-іламіно)бензолсульфонамід

4-Фтор-3-нітробензолсульфонамід (0,084 г), 1-(тетрагідрофуран-3-іл)азетидин-3-амін (0,090 г) і триетиламін (0,266 мл) у тетрагідрофурані (3 мл) нагрівали до 60 °С. Після перемішування протягом 4 годин реакційну суміш охолоджували, тетрагідрофуран видаляли й залишок розподіляли між дихлорметаном (200 мл) і водою (20 мл). Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином (25 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 117С

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(1-тетрагідрофуран-3-ілазетидин-3-іл)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 117В замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,39-9,79 (м, 1Н), 9,17 (с, 1Н), 8,87 (д, 1Н), 8,51 (д, 1Н), 8,15 (дд, 2Н), 7,94 (д, 1Н), 7,68 (д, 1Н), 7,48-7,42 (м, 1Н), 7,23 (д, 2Н), 6,91 (д, 2Н), 6,69 (д, 1Н), 6,54 (дд, 2Н), 5,99 (д, 1Н), 4,29 (д, 1Н), 4,01-3,73 (м, 4Н), 3,66 (д, 2Н), 3,08 (с, 6Н), 2,76 (с, 2Н), 2,21 (с, 6Н), 2,03-1,83 (м, 3Н), 1,64 (с, 2Н), 1,42 (д, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 118

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-((3R)-1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіролідин-3-іл)метил}аміно)феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 118А

(R)-трет-бутил (1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піролідин-3-іл)метилкарбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (S)-трет-бутилпіролідин-3-ілметилкарбамату замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату й використання дигідро-2Н-піран-4(3Н)-ону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду в Прикладі 1А.

ПРИКЛАД 118В

(R)-(1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піролідин-3-іл)метанамін

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 118А замість сполуки Прикладу 1А у Прикладі 1В.

ПРИКЛАД 118С

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-
5 (([3R]-1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіролідін-3-іл)метил)аміно)феніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 118В замість 1-ацетилпіперидин-4-аміну в Прикладі 53В. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,57 (с, 1H), 8,59 (шир. с, 1H), 8,45 (шир. с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,35 (м, 3H), 7,05 (м, 2H), 6,90 (шир. с, 1H), 6,64 (д, 1H), 6,33 (м, 1H), 6,22 (м, 1H), 3,90 (м, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,27 (м, 4H), 3,02 (м, 5H), 2,73 (м, 3H), 2,59 (м, 2H), 2,19 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,64 (м, 1H), 1,50 (м, 2H), 1,39 (м, 2H), 1,23 (м, 1H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 119

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-
15 фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 75F і сполуки Прикладу 37D замість сполуки Прикладу 3J і сполуки Прикладу 11В, відповідно. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,41-7,59 (м, 4H), 7,35 (д, 2H), 7,08 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,37-6,43 (м, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,38 (д, 2H), 3,73-3,82 (м, 2H), 3,54-3,63 (м, 2H), 3,09 (с, 4H), 2,81 (с, 2H), 2,16-2,39 (м, 5H), 1,94 (с, 2H), 1,79-1,93 (м, 4H), 1,40 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 120

2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-
25 еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(4-((транс-4-гідроксициклогексил)метокси)-3-
нітрофенілсульфоніл)бензамід

ПРИКЛАД 120А

Транс-4-(амінометил)циклогексанол

Трет-бутил ((1г, 4г)-4-гідроксициклогексил)метилкарбамат (1 г) у дихлорметані (10 мл)
30 обробляли трифтороцтовою кислотою (5 мл) при 0°C протягом 10 хвилин і при кімнатній
температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували й сушили у вакуумі з
одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі трифтороцтової кислоти.

ПРИКЛАД 120В

2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-
35 еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(4-((транс-4-гідроксициклогексил)метокси)-3-
нітрофенілсульфоніл)бензамід

Суміш сполуки Прикладу 53А (211 мг), сполуки Прикладу 120А (104 мг) і N-етил-N-
іопрілілпропан-2-аміну (0,3 мл) у диметилсульфоксиді (2 мл) нагрівали при 150°C у
мікрохвильовому синтезаторі Biotage Initiator протягом 1,5 годин і концентрували. Залишок
40 очищали за допомогою обернено-фазовою ВЕРХ на колонці C18 з використанням градієнта 40-
60 % ацетонітрилу у воді, яка містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, з одержанням вказаної в
заголовку сполуки у вигляді трифторацетатної солі. Сіль трифтороцтової кислоти розчиняли в
дихлорметані (30 мл) і промивали 50 % водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над
безводним Na₂SO₄, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.
45 ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 11,41 (с, 1H), 8,61 (т, 1H), 8,53-8,58 (м,
1H), 8,04 (д, 1H), 7,76-7,83 (м, 1H), 7,47-7,56 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,07-7,11 (м, 1H), 7,04 (д, 2H),
6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,82-4,99 (м, 1H), 4,50 (д, 1H), 3,26-3,31 (м, 2H), 3,23 (т,
1H), 3,07 (с, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,10-2,28 (м, 6H), 2,05 (дд, 1H), 1,95 (с, 2H), 1,84 (т, 2H), 1,52-1,76
(м, 2H), 1,41-1,51 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,95-1,25 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 121

2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-
еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(4-((цис-4-метоксициклогексил)метокси)-3-
нітрофенілсульфоніл)бензамід

ПРИКЛАД 121А

(4-метоксициклогексил)метанол

4-Метоксициклогексанкарбонову кислоту (7 г) у тетрагідрофурані (20 мл) обробляли за
допомогою 1 М (у тетрагідрофурані) комплексу боран-тетрагідрофуран (100 мл) протягом ночі.
Суміш концентрували й залишок розчиняли в метанолі (100 мл) і концентрованої HCl (10 мл).
Отриману суміш перемішували протягом 1 години й концентрували. Залишок розчиняли в
60 дихлорметані й промивали водою. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували й
концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 121В

4-((4-метоксициклогексил)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 12А, замінюючи (1,4-діоксан-2-іл)метанол сполукою Прикладу 121А.

ПРИКЛАД 121С

5 4-((цис-4-метоксициклогексил)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Розділення цис- і транс-суміші сполуки Прикладу 121В за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (градієнт: 40-55 % ацетонітрилу у воді, яка містить 0,1 % TFA, протягом 25 хвилин) давало вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 121D

10 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(4-((цис-4-метоксициклогексил)метокси)-3-нітрофенілсульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 121С замість сполуки Прикладу 11В. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 11,39 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,96-8,07 (м, 2H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,31-7,42 (м, 3H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,02 (д, 2H), 3,39 (с, 1H), 3,20 (с, 3H), 3,09 (с, 4H), 2,82 (с, 2H), 2,09-2,34 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,78-1,86 (м, 3H), 1,54 (дд, 2H), 1,28-1,46 (м, 6H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 122

20 Цис-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-((циклопропіламіно)циклогексил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 122А

Цис-трет-бутил-4-(циклопропіламіно)циклогексилкарбамат

25 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом трет-бутил 4-оксоциклогексилкарбамату замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду й використання циклопропіламіну замість трет-бутил піперазин-1-карбоксилату в Прикладі 1А.

ПРИКЛАД 122В

цис-N¹-циклопропілциклогексан-1,4-діамін біс(2,2,2-трифторацетат)

30 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 122А замість сполуки Прикладу 39А у Прикладі 39В.

ПРИКЛАД 122С

35 Цис-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-((циклопропіламіно)циклогексил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 122В замість сполуки Прикладу 100В у Прикладі 100С. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,06 (с, 1H), 9,28 (д, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,37 (дд, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,67 (т, 2H), 7,43 (т, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,50 (дд, 1H), 3,56-3,63 (м, 1H), 3,02-3,08 (м, 4H), 2,77 (с, 3H), 2,26 (т, 2H), 2,10-2,16 (м, 4H), 2,06 (ддд, 1H), 1,97 (с, 2H), 1,74-1,82 (м, 2H), 1,61-1,71 (м, 5H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H), 0,39-0,44 (м, 4H).

ПРИКЛАД 123

45 Транс-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([4-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклогексил)аміно]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 123А

Транс-трет-бутил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклогексилкарбамат

50 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання транс-трет-бутил-4-аміноциклогексилкарбамату замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату й використання дигідро-2H-піран-4(3H)-ону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду в Прикладі 1А.

ПРИКЛАД 123В

транс-N¹-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)циклогексан-1,4-діамін біс(2,2,2-трифторацетат)

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 123А замість сполуки Прикладу 39А у Прикладі 39В.

55 ПРИКЛАД 123С

Транс-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([4-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклогексил)аміно]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

60 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 123В замість сполуки Прикладу 100В у Прикладі 100С. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,01 (с, 1H), 9,28 (д, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,38 (дд, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,67-7,69 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,08 (д, 2H), 6,91 (д, 1H), 6,78 (дд, 1H), 6,59 (д, 1H), 6,48 (дд, 1H), 4,01 (д, 2H), 3,44-3,49 (м, 1H),

3,37-3,43 (м, 2Н), 3,01-3,09 (м, 5Н), 2,85 (т, 1Н), 2,78 (с, 2Н), 2,27 (т, 2Н), 2,13-2,18 (м, 4Н), 2,05 (т, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,93 (д, 2Н), 1,52-1,60 (м, 2Н), 1,44-1,50 (м, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 1,25-1,34 (м, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 124

- 5 Транс-N-({5-бром-6-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)окси]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 124А

Транс-4-морфоліноциклогексанол

- 10 Транс-4-аміноциклогексанол (0,5 г), 1-бром-2-(2-брометокси)етан (1,07 г) і триетиламін (2,42 мл) розчиняли в безводному ацетонітрилі (20 мл). Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом ночі. Органічний розчинник видаляли в умовах вакууму. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням для елюювання 7 %-10 % метанолу в дихлорметані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

- 15 ПРИКЛАД 124В

Транс-5-бром-6-(4-морфоліноциклогексил)окси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 124А замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу й використання сполуки Прикладу 36А замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у Прикладі 24А.

- 20 ПРИКЛАД 124С

Транс-N-({5-бром-6-[(4-морфолін-4-ілциклогексил)окси]піридин-3-іл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 124В замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 1Н), 8,56 (м, 2Н), 8,03 (д, 1Н), 7,80 (м, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,12 (м, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,99 (м, 1Н), 3,67 (м, 1Н), 3,37 (м, 2Н), 3,24 (м, 2Н), 3,07 (м, 4Н), 2,89 (м, 1Н), 2,71 (м, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,96 (с, 3Н), 1,80 (м, 4Н), 1,38 (т, 2Н), 1,27 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

- 30 ПРИКЛАД 125

Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-метоксициклогексил)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 125А

- 35 4-(((транс)-4-метоксициклогексил)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Розділення цис- і транс-суміші сполуки Прикладу 121В за допомогою обернено-фазової ВЕРХ давало вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 125В

- 40 Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-метоксициклогексил)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 125А замість сполуки Прикладу 11В. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,68 (с, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 7,96-8,09 (м, 2Н), 7,51 (дд, 3Н), 7,32-7,39 (м, 3Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 4,02 (д, 2Н), 3,24 (с, 3Н), 3,00-3,15 (м, 5Н), 2,83 (с, 2Н), 2,09-2,36 (м, 6Н), 2,03 (д, 2Н), 1,96 (с, 2Н), 1,77-1,86 (м, 2Н), 1,73 (с, 1Н), 1,39 (т, 2Н), 1,02-1,17 (м, 4Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 126

- 50 трет-бутил 4-({[4-({[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]аміно}сульфоніл)-2-нітрофенокси]метил}-4-фторпіперидин-1-карбоксилат

ПРИКЛАД 126А

трет-бутил 4-фтор-4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат

- 55 1-Трет-бутил 4-етил 4-фторпіперидин-1,4-дикарбоксилат (1,0 г) у тетрагідрофурані (5 мл) обробляли 1,0 н розчином LiAlH₄ у ТГФ (2,54 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали по краплях воду (0,6 мл) з наступним додаванням 2 н водного розчину NaOH (0,2 мл). Реакційну суміш перемішували ще протягом 1 години. Тверду речовину видаляли фільтруванням через шар Целіту й промивали етилацетатом. Фільтрат промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 126В

трет-бутил 4-фтор-4-((2-нітро-4-сульфамойлфенокси)метил)піперидин-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 126А замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 126С

5 трет-бутил 4-([4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл)аміно)сульфоніл)-2-нітрофенокси]метил}-4-фторпіперидин-1-карбоксилат-ил)окси]бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 126В замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 1Н), 8,36 (с, 2Н), 8,02-8,06 (м, 2Н), 7,49-7,53 (м, 3Н), 7,40 (д, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,04 (д, 1Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 4,36 (д, 2Н), 3,83-3,85 (м, 2Н), 3,09 (с, 4Н), 2,33 (с, 2Н), 2,27-2,32 (м, 4Н), 2,13-2,16 (м, 2Н), 1,96 (с, 2Н), 1,83-1,92 (м, 2Н), 1,67-1,75 (м, 2Н), 1,38-1,41 (м, 11Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 127

15 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-фторпіперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 126С замість сполуки Прикладу 1А у Прикладі 1В. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,50 (с, 1Н), 8,14 (д, 1Н), 7,90 (д, 2Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,40 (т, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,25 (т, 1Н), 7,13 (д, 1Н), 7,05 (д, 2Н), 6,61 (дд, 1Н), 6,30 (дд, 1Н), 6,26 (д, 1Н), 4,28 (д, 2Н), 3,10-3,13 (м, 2Н), 2,91-3,00 (м, 6Н), 2,73 (с, 2Н), 1,96-2,02 (м, 4Н), 1,77-1,89 (м, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 128

25 Транс-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-([4-(4-тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперазин-1-іл)циклогексил]аміно)феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 128А

трет-бутил 4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

30 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату замість морфоліну й використання дигідро-2Н-піран-4(3Н)-ону замість трет-бутил 4-оксоциклогексилкарбамату в Прикладі 39А.

ПРИКЛАД 128В

1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперазин дигідрохлорид

35 До розчину сполуки Прикладу 128А (3,92 г) у простому ефірі додавали НСІ (25 мл, 2М у простому ефірі) і реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Твердий продукт відфільтровували, сушили й використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

ПРИКЛАД 128С

Транс-трет-бутил-4-(4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперазин-1-іл)циклогексилкарбамат

40 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 128В замість морфоліну в Прикладі 39А.

ПРИКЛАД 128D

транс-4-(4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперазин-1-іл)циклогексанамін трис(2,2,2-трифторацетат)

45 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 128С замість сполуки Прикладу 39А у Прикладі 39В.

ПРИКЛАД 128Е

50 Транс-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-([4-(4-тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперазин-1-іл)циклогексил]аміно)феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 128D замість сполуки Прикладу 100В у Прикладі 100С. ¹Н ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,07 (с, 1Н), 9,28-9,32 (м, 1Н), 8,44 (т, 1Н), 8,34-8,39 (м, 2Н), 8,10-8,14 (м, 1Н), 7,66-7,69 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,92 (т, 1Н), 6,73-6,77 (м, 1Н), 6,52-6,55 (м, 1Н), 6,49-6,52 (м, 1Н), 3,99-4,06 (м, 2Н), 3,29-3,36 (м, 2Н), 3,03-3,09 (м, 4Н), 2,77 (с, 2Н), 2,62 (с, 8Н), 2,24-2,29 (м, 3Н), 2,10-2,16 (м, 5Н), 2,05 (с, 2Н), 1,97 (с, 2Н), 1,92 (с, 2Н), 1,70 (д, 2Н), 1,57 (тд, 2Н), 1,34-1,43 (м, 4Н), 1,20-1,30 (м, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 129

60 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 129А

(1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піперидин-4-іл)метанол

Суспензію піперидин-4-ілметанола (0,250 г), триацетоксиборогідриду натрію (0,690 г) і 1,3-дифторпропан-2-ону (0,245 г) перемішували разом у дихлорметані. Після перемішування протягом ночі реакційну суміш виливали в насичений водний розчин NaHCO_3 (10 мл) і перемішували протягом 15 хвилин. Реакційну суміш екстрагували дихлорметаном (3×25 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Хроматографія на силікагелі (GraceResolv 12 г) і елювання з використанням градієнта 0,75 % до 3 % метанолу/дихлорметан давала вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 129B

4-((1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піперидин-4-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

До розчину (1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піперидин-4-іл)метанола (0,068 г) у тетрагідрофурані (1 мл) додавали гідрид натрію (0,056 г) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Додавали 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (0,077 г) однієї порцією й перемішування продовжували протягом 1 години. Реакційну суміш виливали у воду (20 мл) і екстрагували дихлорметаном. рН водного шару доводили до рН~8 і суміш екстрагували дихлорметаном (50 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 129C

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-(2-фтор-1-(фторметил)етил)піперидин-4-іл]метокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 129B замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 11,47-10,98 (м, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,03 (д, 2H), 7,50 (дд, 3H), 7,36 (т, 3H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (д, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,62 (дд, 4H), 4,06 (д, 2H), 3,18-2,71 (м, 11H), 2,20 (д, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,73 (д, 3H), 1,35 (д, 4H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 130

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

ПРИКЛАД 130A

(R)-трет-бутил 1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піролідін-3-ілкарбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання дигідро-2H-піран-4(3H)-ону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду й використання (R)-трет-бутил піролідін-3-ілкарбамату замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату в Прикладі 1A.

ПРИКЛАД 130B

(R)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піролідін-3-амін

Розчин сполуки Прикладу 130A (550 мг) у дихлорметані (25 мл) охолоджували на крижаній бані в атмосфері азоту. Додавали 2,2,2-трифтороцтову кислоту (8,333 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Продукт одержували шляхом концентрування й сушіння в умовах високого вакууму.

ПРИКЛАД 130C

(R)-3-нітро-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піролідін-3-іламіно)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 130B замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 130D

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

До розчину сполуки Прикладу 3J (90 мг), сполуки Прикладу 130C (64,2 мг), триетиламіну (0,077 мл), N, N-диметилпіридин-4-аміну (38,5 мг) у суміші дихлорметану (5 мл) і N, N-диметилформаміду (0,5 мл) додавали N^1 -(етиліміно)метиле N^3 , N^3 -диметилпропан-1,3-діамін, хлористоводневу кислоту (60,4 мг) і суміш перемішували протягом 18 годин. Суміш концентрували в умовах високого вакууму й неочищену речовину очищали обернено-фазовою хроматографією з використанням амоніацетатного буфера/ацетонітрил. ^1H ЯМР (500 МГц, піридин- d_5) δ 13,03 (с, 1H), 9,27 (д, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,37 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,65-7,67 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,88 (д, 1H), 6,76 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,98 (д, 2H), 3,35 (т, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,73-2,80 (м, 4H), 2,68-2,72 (м, 1H), 2,36 (кв., 1H), 2,11-2,30 (м, 9H), 1,97 (м, 2H), 1,62-1,71 (м, 3H), 1,48-1,58 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 131

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)піролідін-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 131A

5 трет-бутил (3R)-1-(2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)піролідін-3-ілкарбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 2,2-диметилдигідро-2H-піран-4(3H)-ону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду й використання (R)-трет-бутил піролідін-3-ілкарбамату замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату в Прикладі 1A.

ПРИКЛАД 131B

10 (3R)-1-(2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)піролідін-3-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 131A замість сполуки Прикладу 130A у Прикладі 130B.

ПРИКЛАД 131C

15 4-((3R)-1-(2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)піролідін-3-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 131B замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 131D

20 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)піролідін-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 131C замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,03 (д, 1H), 9,28 (м, 1H), 8,61 (м, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,38 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,64-7,68 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,89 (м, 1H), 6,76 (дд, 1H), 6,54 (м, 1H), 6,49 (м, 1H), 4,08 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,61 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,71-2,82 (м, 5H), 2,37-2,44 (м, 2H), 2,19-2,29 (м, 3H), 2,14 (м, 5H), 1,97 (с, 2H), 1,76 (м, 1H), 1,66 (м, 2H), 1,32-1,49 (м, 4H), 1,28 (д, 3H), 1,20 (с, 3H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 132

30 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(3S)-1-тетрагідро-2H-піран-4-іл]піролідін-3-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 132A

(S)-трет-бутил 1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піролідін-3-ілкарбамат

35 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання дигідро-2H-піран-4(3H)-ону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду й використання (S)-трет-бутилпіролідін-3-ілкарбамату замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату в Прикладі 1A.

ПРИКЛАД 132B

(S)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піролідін-3-амін

40 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 132A замість сполуки Прикладу 130A у Прикладі 130B.

ПРИКЛАД 132C

(S)-3-нітро-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піролідін-3-іламіно)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 132B замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 132D

45 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(3S)-1-тетрагідро-2H-піран-4-іл]піролідін-3-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 132C замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,04 (м, 1H), 9,27 (д, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,37 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,64-7,68 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,88 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (м, 1H), 6,49 (м, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,98 (д, 2H), 3,36 (т, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,68-2,80 (м, 5H), 2,36 (м, 1H), 2,09-2,29 (м, 9H), 1,97 (с, 2H), 1,62-1,72 (м, 3H), 1,48-1,60 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 133

55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)піролідін-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 133A

60 трет-бутил (3S)-1-(2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)піролідін-3-ілкарбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 2,2-диметилдигідро-2Н-піран-4(3Н)-ону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду й використання (S)-трет-бутилпіролідін-3-ілкарбамату замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату в Прикладі 1А.

ПРИКЛАД 133В

5 (3S)-1-(2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)піролідін-3-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 133А замість сполуки Прикладу 130А у Прикладі 130В.

ПРИКЛАД 133С

10 4-(3S)-1-(2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)піролідін-3-іламіно)-3-нітро

бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 133В замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 133D

15 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-{{(3S)-1-(2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)піролідін-3-іл}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 133С замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹Н ЯМР (500 МГц, піридин-*d*₅) δ 13,03 (д, 1Н), 9,28 (м, 1Н), 8,61 (м, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,38 (дд, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 7,64-7,68 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 20 7,07 (д, 2Н), 6,89 (м, 1Н), 6,76 (дд, 1Н), 6,54 (м, 1Н), 6,49 (м, 1Н), 4,08 (м, 1Н), 3,78 (м, 1Н), 3,61 (м, 1Н), 3,07 (м, 4Н), 2,71-2,82 (м, 5Н), 2,37-2,44 (м, 2Н), 2,19-2,29 (м, 3Н), 2,14 (м, 5Н), 1,97 (с, 2Н), 1,76 (м, 1Н), 1,66 (м, 2Н), 1,33-1,48 (м, 4Н), 1,28 (д, 3Н), 1,20 (с, 3Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 134

25 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-{{(4-метилморфолін-2-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 134А

4-(морфолін-2-ілметиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Розчин сполуки Прикладу 113А (0,8 г) у дихлорметані (10 мл) і трифтороцтовій кислоті (10 30 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинники випарювали й залишок розтирали в порошок з діетиловим ефіром. Отриману тверду речовину розчиняли у 5 % водному розчині карбонату натрію (20 мл). Розчин концентрували досуха й отриману тверду речовину розтирали в порошок з 10 % розчином метанолу в дихлорметані декілька раз. Випарювання органічних розчинників давало вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 134В

4-((4-метилморфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

До розчину сполуки Прикладу 134А (158 мг) у безводному N, N-диметилформаміді (4 мл) додавали карбонат натрію (64 мг) і метилйодид (78 мг). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі суміш упарювали досуха. Неочищений продукт потім абсорбували на 40 силікагелі (6 г) і очищали на колонці із силікагелем з використанням для елюювання 10 % метанолу в дихлорметані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 134С

45 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-{{(4-метилморфолін-2-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 134В замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹Н ЯМР (500 МГц, піридин-*d*₅) δ 13,00 (с, 1Н), 9,27 (д, 1Н), 8,87 (т, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,32 (дд, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 7,65 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,91 (д, 1Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,54 (д, 1Н), 6,48 (м, 1Н), 3,92 (м, 1Н), 3,86 (д, 1Н), 3,67 (дт, 1Н), 50 3,49-3,39 (м, 2Н), 3,07 (м, 4Н), 2,77 (с, 2Н), 3,71 (м, 1Н), 2,49 (д, 1Н), 2,26 (м, 2Н), 2,16 (с, 3Н), 2,14 (м, 4Н), 2,03 (дт, 1Н), 1,97 (с, 2Н), 1,90 (т, 1Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 135

55 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-{{(4-(2-метоксіетил)морфолін-2-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 135А

4-((4-(2-метоксіетил)морфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 2-метоксіетилброміду замість метилйодиду в Прикладі 134В.

ПРИКЛАД 135В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[4-(2-метоксietил)морфолін-2-іл]метил}аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 35A замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 12,98 (с, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,88 (т, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,32 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,91 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 3,93 (м, 1H), 3,87 (д, 1H), 3,70 (дт, 1H), 3,51 (т, 2H), 3,48-3,38 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,07 (м, 4H), 2,95 (д, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,70 (м, 1H), 2,57 (т, 2H), 2,27-2,07 (м, 8H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 136

N-{[4-{[4-(4-ацетилморфолін-2-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 136A

4-((4-ацетилморфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання оцтового ангідриду замість метилйодиду в Прикладі 134B.

ПРИКЛАД 136B

N-{[4-{[4-(4-ацетилморфолін-2-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл}-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 136A замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,00 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,32 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,91 (дд, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,73 (дд, 1H), 3,93-3,65 (м, 2H), 3,60-3,40 (м, 4H), 3,12 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,70 (м, 1H), 2,57 (т, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,27-2,07 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 137

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[транс-4-(фторметил)-1-оксетан-3-ілпіролідін-3-іл]метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 137A

етил 4-фторбут-2-еноат

Етил 2-фторацетат (21,0 г) в CH₂Cl₂ (200 мл) при -78 °C обробляли по краплях протягом 45 хвилин 1,0 М розчином діізобутилалюмінійгідриду в CH₂Cl₂ (200 мл), підтримуючи внутрішню температуру нижче -70 °C. Перемішування продовжували при -78 °C протягом 30 хвилин і потім додавали (карбетоксиметил)ен)трифенілфосфоран (70,0 г) однієї порцією. Реакційній суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури при перемішуванні протягом ночі. Суміш потім гасили метанолом, фільтрували й концентрували з одержанням продукту у вигляді суміші ізомерів (E/Z=3:1).

ПРИКЛАД 137B

Транс-етил 1-бензил-4-(фторметил)піролідін-3-карбоксилат

Суміш N-бензил-1-метокси-N-((триметилсиліл)метил)метанаміну (4,5 г) і сполуки Прикладу 137A (2,5 г) у дихлорметані (50 мл) охолоджували до 0 °C, обробляли по краплях трифтороцтовою кислотою (0,15 мл), перемішували протягом 4 годин при 0 °C і нейтралізували насиченим водним розчином Na₂CO₃. Суміш виливали в ділільну лійку й шари розділяли. Органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували й хроматографували на силікагелі з використанням 0-20 % етилацетату в гексані як елюенту з одержанням цис- і транс-ізомерів продукту. Тільки транс-діастереомери використовували на наступних стадіях.

ПРИКЛАД 137C

Транс-етил 4-(фторметил)піролідін-3-карбоксилат

Сполуку Прикладу 137B (0,83 г) в етанолі (9 мл) обробляли 10 % Pd/C (0,208 г) і форміатом амонію (1,97 г), кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1,5 годин, концентрували, розчиняли в дихлорметані, фільтрували через шар целіту із промиванням дихлорметаном і концентрували з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 137D

Транс-1-бензил 3-етил 4-(фторметил)піролідін-1,3-дикарбоксилат

Сполуку Прикладу 137C (0,44 г) у діоксані (4 мл) і воді (4 мл) при 0 °C обробляли послідовно Na₂CO₃ (0,89 г) і бензилхлорформіатом (0,48 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 3 годин і потім давали повільно нагрітися до кімнатної температури протягом 1,5 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою й насиченим сольовим

розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували й хроматографували на силікагелі з використанням 10-25 % етилацетату в гексані як елюенту з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 137E

Транс-1-(бензилоксикарбоніл)-4-(фторметил)піролідін-3-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 137D замість сполуки Прикладу 15G у Прикладі 15H.

ПРИКЛАД 137F

Транс-бензил 3-(фторметил)-4-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилат

Сполуку Прикладу 137E (0,563 г) у тетрагідрофурані (10 мл) при 0°C обробляли по краплях 1 М розчином борану в тетрагідрофурані (4 мл), перемішували протягом 3 годин і потім повільно гасили насиченим водним розчином NH_4Cl . Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою й насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували й концентрували з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 137G

Транс-бензил 3-(фторметил)-4-((2-нітро-4-сульфамойлфеноксид)метил)піролідін-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 137F замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 137H

Транс-4-((4-(фторметил)піролідін-3-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку Прикладу 137G (0,232 г) в оцтовій кислоті (2,5 мл) обробляли бромистоводневою кислотою (33 % мас. в оцтовій кислоті) (0,875 мл) при температурі навколишнього середовища, перемішували протягом 1 години й концентрували. Продукт перетворювали у форму вільної основи з використанням MEGA BE-SCX колонки з 1:1 CH_2Cl_2 /метанол як елюенту для бромистоводневої кислоти й оцтової кислоти. Продукт виділяли зі колонки з використанням 10 % (7 М аміаку в метанолі) в CH_2Cl_2 як елюенту.

ПРИКЛАД 137I

Транс-4-((4-(фторметил)-1-(оксетан-3-іл)піролідін-3-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 137H замість трет-бутилпиперазин-1-карбоксилату й використання 3-оксетанону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду в Прикладі 1A.

ПРИКЛАД 137J

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)пиперазин-1-іл)-N-[(4-([4-(фторметил)-1-оксетан-3-ілпіролідін-3-іл]метокси)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 137I замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,03 (м, 2H), 7,51 (м, 3H), 7,37 (м, 3H), 7,04 (м, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,45 (м, 6H), 4,21 (д, 2H), 3,62 (м, 1H), 3,08 (м, 4H), 2,72 (м, 5H), 2,31 (м, 9H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 138

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)пиперазин-1-іл)-N-[(4-([4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 138A

(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метил метансульфонат

Суміш сполуки Прикладу 37C (1,4 г), метансульфонілхлориду (1,054 мл), триетиламіну (2,99 мл) і 4-диметиламінопіридину (0,051 г) в CH_2Cl_2 (20 мл) перемішували при 0°C протягом 2 годин, концентрували й хроматографували на силікагелі з використанням для елюювання 30 % етилацетату в гексані з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 138B

2-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)изоіндолін-1,3-діон

Суміш сполуки Прикладу 138A (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 й насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували й хроматографували на силікагелі з використанням для елюювання 30 % етилацетату в гексані з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 138C

(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метанамін

Суміш сполуки Прикладу 138B (1,4 г) і гідразину (1,548 мл) в етанолі (40 мл) нагрівали при 70°C протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури, суспендували з CH_2Cl_2 (200 мл) і тверду речовину видаляли фільтруванням. Фільтрат концентрували й хроматографували на

силікагелі з використанням для елюювання 100:5:1 етилацетат/метанол/ NH_4OH з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 138D

4-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

5 Суміш 4-фтор-3-нітробензолсульфонаміду (0,44 г), сполуки Прикладу 138C (0,266 г) і триетиламіну (1,11 мл) у тетрагідрофурані (10 мл) нагрівали при 70 °C протягом ночі, розбавляли етилацетатом, промивали водою й насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували й хроматографували на силікагелі з використанням для елюювання 50 % етилацетату в гексані з одержанням продукту.

10 ПРИКЛАД 138E

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

15 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 138D замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 8,62 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,48-7,54 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,24 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,70-3,77 (м, 4H), 3,50-3,55 (м, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,14-2,20 (м, 6H), 1,76-1,84 (м, 4H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 139

20 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([1-оксетан-3-ілпіридин-4-іл)аміно]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 139A

трет-бутил 4-(4-(N-(2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)сульфамоїл]-2-нітрофеніламіно)піридин-1-карбоксилат

25 Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 53B, замінюючи 1-ацетилпіридин-4-амін трет-бутиловим ефіром 4-аміно-піридин-1-карбонової кислоти.

ПРИКЛАД 139B

30 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-(піридин-4-іламіно)фенілсульфоніл)бензамід

До охолодженого (0°C) розчину сполуки Прикладу 139A (960 мг) у дихлорметані (10 мл) додавали по краплях трифтороцтову кислоту (5 мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом 3 годин. Потім суміш концентрували в умовах вакууму й залишок розчиняли в дихлорметані (200 мл) і промивали водним розчином NaHCO_3 і насиченим сольовим розчином. 35 Після сушіння над Na_2SO_4 суміш фільтрували, і випарювання розчинника з фільтрату давало вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 139C

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([1-оксетан-3-ілпіридин-4-іл)аміно]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

40 До розчину сполуки Прикладу 139B (120 мг) у тетрагідрофурані (3 мл) і оцтовій кислоті (1 мл) додавали оксетан-3-он (50,8 мг) і МР-ціаноборогідрид (2,15 ммоль/г, 150 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували. Фільтрат концентрували й залишок завантажували на картридж із силікагелем і елюювали за допомогою 5 до 10 % 7N NH_3 у метанолі в дихлорметані з одержанням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,48 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,66 (дд, 1H), 6,36 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,54 (т, 2H), 4,43 (т, 2H), 3,66 (м, 1H), 3,44 (м, 3H), 3,04 (м, 5H), 2,73 (с, 2H), 2,61 (м, 2H), 2,12 (м, 11H), 1,61 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,93 (м, 6H).

ПРИКЛАД 140

50 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-циклобутилпіридин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 139C, замінюючи оксетан-3-он циклобутаном. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,58 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,36 (м, 3H), 7,02 (м, 3H), 6,64 (дд, 1H), 6,33 (м, 1H), 6,22 (д, 1H), 3,74 (м, 1H), 2,97 (м, 6H), 2,73 (с, 3H), 2,15 (м, 15H), 1,67 (м, 4H), 1,38 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 141

60 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-(2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)піридин-4-іл]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 139С, замінюючи оксетан-3-он 2,2-диметилтетрагідропіран-4-оном. ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,60 (с, 1Н), 8,50 (д, 1Н), 8,15 (м, 1Н), 7,99 (д, 1Н), 7,78 (м, 1Н), 7,62 (м, 1Н), 7,47 (м, 3Н), 7,34 (м, 3Н), 7,05 (м, 3Н), 6,65 (м, 2Н), 6,35 (дд, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 4,56 (д, 3Н), 3,89 (м, 3Н), 3,67 (м, 6Н), 3,45 (м, 2Н), 3,04 (м, 3Н), 2,75 (м, 3Н), 2,14 (м, 3Н), 1,71 (м, 5Н), 1,16 (с, 9Н).

ПРИКЛАД 142

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(3S)-1-циклопропілпіролідін-3-іл}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 142А

(S)-трет-бутил 1-циклопропілпіролідін-3-ілкарбамат

(S)-трет-бутилпіролідін-3-ілкарбамат (415 мг), (1-етоксициклопропокси)триметилсилан (1,8 мл) і молекулярні сита (500 мг) об'єднували в метанолі (4,5 мл). Додавали оцтову кислоту (1,3 мл) з наступним додаванням ціаноборогідриду натрію (420 мг). Отриману суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Нерозчинну речовину відфільтровували й реакційну суміш підлугували до рН 14 шляхом додавання 6М водного розчину NaOH. Розчин екстрагували три рази діетиловим ефіром і об'єднані екстракти сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували з одержанням масла, яке очищали флеш-хроматографією, елюючи спочатку за допомогою 100 % дихлорметану, потім 5 % метанолу/дихлорметан і 10 % метанолу/дихлорметан.

ПРИКЛАД 142В

(S)-1-циклопропілпіролідін-3-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 142А замість сполуки Прикладу 1А у Прикладі 1В.

ПРИКЛАД 142С

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(3S)-1-циклопропілпіролідін-3-іл}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 142В замість 4наміну в Прикладі 53В. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,64 (с, 1Н), 8,51 (м, 2Н), 8,30 (м, 1Н), 8,00 (шир. с, 1Н), 7,77 (м, 1Н), 7,49 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,04 (д, 2Н), 6,97 (шир. с, 1Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,36 (м, 1Н), 6,21 (м, 1Н), 4,19 (м, 1Н), 3,00 (м, 5Н), 2,74 (м, 3Н), 2,64 (м, 1Н), 2,36 (м, 1Н), 2,15 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,78 (шир. с, 1Н), 1,68 (м, 1Н), 1,38 (т, 2Н), 1,23 (м, 1Н), 0,92 (с, 6Н), 0,39 (м, 4Н).

ПРИКЛАД 143

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[(1-тетрагідрофуран-3-іл)піперидин-4-іл]аміно)феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 139С, замінюючи оксетан-3-он 3ооксотетрагідрофураном. ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,65 (с, 1Н), 8,53 (д, 1Н), 8,21 (м, 1Н), 8,02 (м, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,49 (м, 3Н), 7,34 (м, 3Н), 7,05 (м, 3Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,37 (м, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 4,29 (м, 3Н), 3,73 (м, 6Н), 3,09 (м, 4Н), 2,76 (м, 2Н), 2,05 (м, 8Н), 1,68 (м, 2Н), 1,37 (м, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 144

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(3R)-1-циклопропілпіролідін-3-іл}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 144А

(R)-трет-бутил 1-циклопропілпіролідін-3-ілкарбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання R)-трет-бутилпіролідін-3-ілкарбамату замість (S)-трет-бутилпіролідін-3-ілкарбамату в Прикладі 142А.

ПРИКЛАД 144В

(R)-1-циклопропілпіролідін-3-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 144А замість сполуки Прикладу 1А у Прикладі 1В.

ПРИКЛАД 144С

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(3R)-1-циклопропілпіролідін-3-іл}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 144В замість 1-ацетилпіперидин-4-аміну в Прикладі 53В. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,66 (с, 1Н), 8,53 (д, 2Н), 8,32 (д, 1Н), 8,02 (д, 1Н), 7,81 (м, 1Н), 7,49 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,03

(м, 3Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,37 (м, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 4,21 (м, 1Н), 3,00 (м, 5Н), 2,74 (м, 3Н), 2,64 (м, 1Н), 2,36 (м, 1Н), 2,15 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,74 (шир. с, 1Н), 1,66 (м, 1Н), 1,38 (т, 2Н), 1,23 (м, 1Н), 0,92 (с, 6Н), 0,39 (м, 4Н).

ПРИКЛАД 145

- 5 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-((3S)-1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілпіролідін-3-іл)метил]аміно)фенілсульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 145А

(S)-трет-бутил (1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піролідін-3-іл)метилкарбамат

- 10 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (R)-трет-бутилпіролідін-3-ілметилкарбамату замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату й використання дигідро-2Н-піран-4(3Н)-ону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду в Прикладі 1А.

ПРИКЛАД 145В

(S)-(1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піролідін-3-іл)метанамін

- 15 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 145А замість сполуки Прикладу 1А у Прикладі 1В.

ПРИКЛАД 145С

(S)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-((1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піролідін-3-іл)метиламіно)фенілсульфоніл)бензамід

- 20 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 145В замість 4наміну в Прикладі 53В. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,58 (с, 1Н), 8,61 (шир. с, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,96 (д, 1Н), 7,72 (м, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,45 (т, 1Н), 7,37 (шир. с, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,04 (м, 2Н), 6,94 (м, 1Н), 6,64 (дд, 1Н), 6,34 (м, 1Н), 6,22 (д, 1Н), 3,89 (м, 2Н), 3,38 (м, 4Н), 3,27 (м, 4Н), 3,02 (м, 5Н), 2,73 (с, 2Н), 2,61 (м, 1Н), 2,18 (м, 6Н), 2,05 (м, 1Н), 1,95 (м, 2Н), 1,85 (м, 2Н), 1,64 (м, 1Н), 1,50 (м, 2Н), 1,38 (м, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 146

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-гідрокси-2,2-диметилпропіл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

- 30 Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 120В, з використанням 3-аміно-2,2-диметилпропан-1-ола замість сполуки Прикладу 120А. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,68 (с, 1Н), 11,35 (с, 1Н), 8,96 (т, 1Н), 8,56 (д, 1Н), 8,05 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,46-7,56 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,10 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 5,10 (т, 1Н), 3,29 (д, 1Н), 3,24 (д, 1Н), 3,07 (с, 4Н), 2,75 (с, 2Н), 2,17 (д, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,93 (д, 12Н).

ПРИКЛАД 147

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-(метилсульфоніл)піперидин-3-іл]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

- 40 ПРИКЛАД 147А

трет-бутил (1-(метилсульфоніл)піперидин-3-іл)метилкарбамат

трет-Бутилпіперидин-3-ілметилкарбамат(500 мг) розчиняли в безводному дихлорметані (10 мл) і додавали метансульфонілхлорид (0,181 мл) з наступним додаванням триетиламіну (1,3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Органічний розчинник видаляли в умовах вакууму. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням для елюювання 0-70 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 147В

(1-(метилсульфоніл)піперидин-3-іл)метанамін

- 50 Сполуку Прикладу 147А (400 мг) суспендували в 4н розчині НСІ у діоксані (10 мл) з наступним додаванням безводного метанолу (1 мл). Прозорий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Органічний розчинник видаляли в умовах вакууму. Твердий залишок використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

ПРИКЛАД 147С

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-(метилсульфоніл)піперидин-3-іл]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

- 60 Сполуку Прикладу 53А (50 мг), сполуку Прикладу 147В (26 мг) і триетиламін (0,088 мл) розчиняли в безводному діоксані (1мол) і N, N-диметилформаміді (0,2 мл). Реакційну посудину нагрівали в мікрохвильовому реакторі Biotage Initiator при 130°C протягом 25 хвилин. Розчинник видаляли в умовах вакууму. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ на

колонці C18 з використанням градієнта 20-80 % ацетонітрилу/0,1 % трифтороцтової кислоти у воді з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді трифторацетатної солі. Сіль трифтороцтової кислоти розчиняли в дихлорметані (6 мл) і промивали 50 % водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,65 (с, 1H), 8,56 (м, 2H), 8,03 (д, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,12 (м, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,52 (м, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,84 (с, 3H), 2,75 (м, 2H), 2,75 (м, 4H), 2,58 (м, 1H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 3H), 1,76 (м, 2H), 1,52 (м, 1H), 1,37 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 148

N-[(4-{[(1-ацетилпіперидин-3-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 148A

трет-бутил (1-ацетилпіперидин-3-іл)метилкарбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання ацетилхлориду замість метансульфонілхлориду в Прикладі 147A.

ПРИКЛАД 148B

1-(3-(амінометил)піперидин-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 148A замість сполуки Прикладу 147A у Прикладі 147B.

ПРИКЛАД 148C

N-[(4-{[(1-ацетилпіперидин-3-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 148B замість сполуки Прикладу 147B у Прикладі 147C. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 8,56 (м, 2H), 8,03 (д, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,12 (м, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 3,37 (м, 2H), 3,24 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,89 (м, 1H), 2,71 (м, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,96 (с, 3H), 1,80 (м, 4H), 1,38 (т, 2H), 1,27 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 149

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3R)-1-(метилсульфоніл)піролідин-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 149A

(R)-трет-бутил 1-(метилсульфоніл)піролідин-3-ілкарбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (R)-трет-бутилпіролідин-3-ілкарбамату замість трет-бутилпіперидин-3-ілметилкарбамату в Прикладі 147A.

ПРИКЛАД 149B

(R)-1-(метилсульфоніл)піролідин-3-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 149A замість сполуки Прикладу 147A у Прикладі 147B.

ПРИКЛАД 149C

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3R)-1-(метилсульфоніл)піролідин-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 149B замість сполуки Прикладу 147B у Прикладі 147C. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,65 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,33 (д, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,41 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,39 (м, 3H), 3,06 (м, 4H), 2,97 (с, 3H), 2,76 (м, 2H), 2,27 (м, 8H), 1,93 (м, 2H), 1,54 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 150

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

ПРИКЛАД 150A

Етил 2-гідрокси-3,3-диметилциклогекс-1-енкарбоксилат

В 500-мл круглодонну колбу додавали діізопропіламін (3,5 мл) у простому ефірі (200 мл). Після охолодження до -30°C повільно додавали бутиллітій (16 мл) (1,6М у гексані). Після перемішування протягом 30 хвилин температуру доводили до -5 °C. Повільно додавали 2, 2-диметилциклогексанон (3 г). Суміш нагрівали до 0°C і перемішували протягом 1 години. Після

охолодження до -5 °C додавали гексаметилфосфорамід (8 мл) і етилкарбоноціанідат (2,5 мл). Після перемішування при -5 °C протягом 20 хвилин і нагрівання до кімнатної температури реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Суміш виливали в холодну воду й шари розділяли. Водний шар екстрагували простим ефіром (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином NH₄Cl (3 × 20 мл). Після сушіння над Na₂SO₄ суміш фільтрували й фільтрат концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням 0-10 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 150B

Етил 3,3-диметил-2-(трифторметилсульфонілокси)циклогекс-1-енкарбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 150A замість сполуки Прикладу 101A у Прикладі 101B.

ПРИКЛАД 150C

Етил 2-(4-хлорфеніл)-3,3-диметилциклогекс-1-енкарбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 150B замість сполуки Прикладу 101B у Прикладі 101C.

ПРИКЛАД 150D

(2-(4-хлорфеніл)-3,3-диметилциклогекс-1-еніл)метанол

В 200-мл круглодонну колбу додавали сполуку Прикладу 150C (0,97 г) і борогідрид літію (0,47 г) у простому ефірі (20 мл) з одержанням суспензії. Повільно додавали метанол (2,2 мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш потім охолоджували й додавали метанол для гасіння реакції. Потім додавали 1н водний розчин HCl до досягнення pH < 7 і використовували простий ефір (3 × 30 мл) для екстрагування продукту. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням 0-25 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 150E

2-(4-хлорфеніл)-3,3-диметилциклогекс-1-енкарбальдегід

В 100-мл круглодонну колбу додавали сполуку Прикладу 150D (0,3 г) і перйодинан Десс-Мартіна (0,6 г) у дихлорметані (10 мл) з одержанням суспензії. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після фільтрування суміш промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (2 × 20 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням 0-25 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 150F

Метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-3,3-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 150E замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду й використання сполуки Прикладу 15F замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату в Прикладі 1A.

ПРИКЛАД 150G

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-3,3-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 150F замість сполуки Прикладу 101E у Прикладі 101F.

ПРИКЛАД 150H

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

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 150G замість сполуки Прикладу 3J і використання сполуки Прикладу 1F замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,50 (с, 1H), 8,36 (м, 1H), 8,32 (м, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,40 (т, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 6,94 (д, 2H), 6,79 (д, 1H), 6,60 (м, 1H), 6,29 (м, 1H), 6,24 (д, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,25 (м, 4H), 2,98 (м, 4H), 2,42 (с, 2H), 2,14 (м, 6H), 1,60 (м, 6H), 1,25 (м, 3H), 0,86 (с, 6H).

ПРИКЛАД 151

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]азетидин-3-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 151A

1-(1,3-дифторпропан-2-іл)азетидин-3-амін

До розчину трет-бутилазетидин-3-ілкарбамату (0,256 г) і 1,3-дифторпропан-2-ону (0,154 г) у дихлорметані (2 мл) додавали триацетоксиборогидрид натрію (0,473 г) і реакційну суміш залишали для перемішування при кімнатній температурі. Через 16 годин реакцію гасили насиченим розчином NaHCO_3 (10 мл) і екстрагували в дихлорметан (25 мл). Органічний шар сушили й концентрували. Хроматографія на силікагелі (GraceResolv 12 г) і елюювання з використанням градієнта 0,5 % до 3,5 % метанолу/дихлорметан з наступною обробкою HCl (4,0М у діоксані, 3 мл) і метанолом (0,5 мл) протягом 2 годин давали вказану в заголовку сполуку після концентрування.

ПРИКЛАД 151B

4-(1-(1,3-дифторпропан-2-іл)азетидин-3-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

До суспензії 4-хлор-3-нітробензолсульфонамиду (0,225 г) і 1-(1,3-дифторпропан-2-іл)азетидин-3-аміну (0,193 г) у діоксані (5 мл) додавали дізопропіламін (0,832 мл). Реакційну суміш обробляли ультразвуком і потім нагрівали до 100 °C. Після перемішування протягом ночі реакційну суміш концентрували й завантажували на силікагель (GraceResolv 12 г) і елюювали з використанням градієнта 0,5 % до 3,5 % метанолу/дихлорметан з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 151C

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-{[4-([1-(фтор-1-(фторметил)етил)азетидин-3-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 151B замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,66 (с, 1H), 11,54-11,28 (м, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,48 (д, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,64-4,23 (м, 6H), 3,81 (с, 2H), 3,08 (с, 4H), 2,75 (с, 3H), 2,15 (с, 7H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (с, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 152

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-{[4-([1-(метилсульфоніл)піролідін-3-іл]метил)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 152A

трет-бутил (1-(метилсульфоніл)піролідін-3-іл)метилкарбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання трет-бутилпіролідін-3-ілметилкарбамату замість трет-бутилпіридин-3-ілметилкарбамату в Прикладі 147A.

ПРИКЛАД 152B

(1-(метилсульфоніл)піролідін-3-іл)метанамін

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 152A замість сполуки Прикладу 147A у Прикладі 147B.

ПРИКЛАД 152C

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-{[4-([1-(метилсульфоніл)піролідін-3-іл]метил)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 152B замість сполуки Прикладу 147B у Прикладі 147C. ^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,60 (с, 1H), 8,49 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (м, 3H), 6,65 (м, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 3,41 (м, 4H), 3,22 (м, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,89 (с, 3H), 2,73 (м, 2H), 2,59 (м, 1H), 2,17 (м, 6H), 2,00 (м, 4H), 1,68 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 153

N-([4-([1-(ацетилпіролідін-3-іл)метил)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 153A

трет-бутил (1-(ацетилпіролідін-3-іл)метилкарбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання трет-бутилпіролідін-3-ілметилкарбамату замість трет-бутилпіридин-3-ілметилкарбамату й використання ацетилхлориду замість метансульфонілхлориду в Прикладі 147A.

ПРИКЛАД 153B

1-(3-(амінометил)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 153A замість сполуки Прикладу 147A у Прикладі 147B.

ПРИКЛАД 153C

N-[(4-[(1-ацетилпіролідін-3-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 153В замість сполуки Прикладу 147В у Прикладі 147С. ¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,66 (с, 1Н), 8,62 (м, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 8,03 (м, 1Н), 7,78 (д, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,35 (т, 2Н), 7,09 (с, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,37 (д, 1Н), 6,20 (с, 1Н), 3,56 (м, 1Н), 3,42 (м, 4Н), 3,43 (м, 4Н), 3,23 (м, 1Н), 3,07 (м, 4Н), 2,74 (м, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,93 (м, 5Н), 1,38 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 154

10 N-[(4-[(3R)-1-ацетилпіролідін-3-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 154А

(R)-трет-бутил 1-ацетилпіролідін-3-ілкарбамат

15 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (R)-трет-бутилпіролідін-3-ілкарбамату замість трет-бутилпіридин-3-ілметилкарбамату й використання ацетилхлориду замість метансульфонілхлориду в Прикладі 147А.

ПРИКЛАД 154В

(R)-1-(3-амінопіролідін-1-іл)етанон

20 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 154А замість сполуки Прикладу 147А у Прикладі 147В.

ПРИКЛАД 154С

N-[(4-[(3R)-1-ацетилпіролідін-3-іл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

25 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 154В замість сполуки Прикладу 147В у Прикладі 147. ¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,61 (с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 8,17 (д, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,49 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,10 (м, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,35 (с, 1Н), 6,22 (с, 1Н), 4,34 (м, 1Н), 3,81 (м, 1Н), 3,58 (м, 1Н), 3,43 (м, 1Н), 3,05 (м, 4Н), 2,74 (с, 2Н), 2,19 (м, 9Н), 1,96 (м, 5Н), 1,38 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 155

30 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-[(3-метокси-2,2-диметилпропіл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

35 Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 120В з використанням 3-метокси-2,2-диметилпропан-1-аміну замість сполуки Прикладу 120А. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1Н), 11,32 (с, 1Н), 8,92 (т, 1Н), 8,57 (д, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,46-7,55 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,08 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,36-6,42 (м, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,25-3,30 (м, 5Н), 3,19 (с, 2Н), 3,07 (с, 4Н), 2,76 (с, 2Н), 2,17 (д, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,96 (с, 6Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 156

40 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[(1R, 3R)-3-гідроксициклопентил]метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 156А

4-(((1R, 3R)-3-гідроксициклопентил)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

45 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (1R, 3R)-3-гідроксициклопентил)метиламіну замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 156В

50 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[(1R, 3R)-3-гідроксициклопентил]метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 156А замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹Н ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,05 (с, 1Н), 9,29 (с, 1Н), 8,62 (т, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,32 (дд, 1Н), 8,10 (д, 1Н), 7,66 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,85 (д, 1Н), 6,74 (дд, 1Н), 6,54 (с, 1Н), 6,49 (м, 1Н), 4,60 (м, 1Н), 3,19 (дд, 2Н), 3,06 (м, 4Н), 2,77 (с, 2Н), 2,70 (м, 1Н), 2,26 (т, 2Н), 2,20-2,07 (м, 6Н), 2,00 (м, 1Н), 1,97 (с, 2Н), 1,90 (м, 1Н), 1,56 (м, 1Н), 1,39 (т, 2Н), 1,34 (м, 1Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 157

60 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[(1S, 3S)-3-гідроксициклопентил]метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 157А

4-(((1S, 3S)-3-гідроксициклопентил)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (1S, 3S)-3-гідроксициклопентил)метиламіну замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 157B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([[(1S, 3S)-3-гідроксициклопентил]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 157A замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,03 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,32 (дд, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,83 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,49 (м, 1H), 4,60 (м, 1H), 3,19 (дд, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,70 (м, 1H), 2,26 (т, 2H), 2,20-2,07 (м, 6H), 2,00 (м, 1H), 1,97 (с, 2H), 1,90 (м, 1H), 1,56 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 1,34 (м, 1H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 158

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([[(1S, 3R)-3-гідроксициклопентил]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 158A

4-([[(1S, 3R)-3-гідроксициклопентил]метил]аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (1S, 3R)-3-гідроксициклопентил)метиламіну замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 158B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([[(1S, 3R)-3-гідроксициклопентил]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 158A замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 12,94 (с, 1H), 9,25 (д, 1H), 8,59 (т, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,27 (м, 2H), 7,66 (м, 2H), 7,45 (д, 2H), 7,08 (д, 2H), 6,77 (дд, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,60 (д, 1H), 6,47 (м, 1H), 4,53 (м, 1H), 3,30 (м, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,78 (с, 2H), 2,27 (м, 3H), 2,19-2,10 (м, 5H), 1,98 (м, 3H), 1,85-1,66 (м, 4H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 159

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([[(1R, 3S)-3-гідроксициклопентил]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 159A

4-([[(1R, 3S)-3-гідроксициклопентил]метил]аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (1R, 3S)-3-гідроксициклопентил)метиламіну замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 159B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([[(1R, 3S)-3-гідроксициклопентил]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 158A замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,02 (с, 1H), 9,28 (д, 1H), 8,59 (т, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,08 (д, 2H), 6,82 (дд, 1H), 6,74 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 4,53 (м, 1H), 3,34 (м, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,27 (м, 3H), 2,19-2,10 (м, 5H), 1,97 (м, 3H), 1,85-1,66 (м, 4H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 160

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([[(3S)-2-оксопіридин-3-іл]аміно)феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (S)-3-амінопіридин-2-ону замість 1-ацетилпіридин-4-аміну в Прикладі 53B. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,68 (шир. с, 1H), 8,88 (д, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,95 (шир. с, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,55-7,46 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,41 (м, 1H), 3,22 (м, 2H), 3,09 (шир. с, 4H), 2,78 (шир. с, 2H), 2,35-2,09 (м, 8H), 1,96 (шир. с, 2H), 1,86 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 161

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-2-фтор-1-(фторметил)етил]азетидин-3-іл]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 161A

трет-бутил 3-((4-(N-(2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)сульфамоїл)-2-нітрофеніламіно)метил)азетидин-1-карбоксилат

Сполуку Прикладу 82 (305 мг), трет-бутил 3-(амінометил)азетидин-1-карбоксилат (86 мг) і діізопропіламін (0,202 мл) у діоксані (3 мл) нагрівали до 110 °С. Після перемішування протягом ночі реакційну суміш концентрували. Хроматографія на силікагелі (Reveleris, 12 г) і елюювання з використанням градієнта 0,5 % до 3 % метанолу/дихлорметан (Швидкість потоку = 36 мл/хвилину) давала вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 161В

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-(4-(азетидин-3-ілметиламіно)-3-нітрофенілсульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензамід

До розчину сполуки Прикладу 161А (0,257 г) у дихлорметані (5 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,211 мл). Через 30 хвилин додавали додаткову кількість 0,2 мл трифтороцтової кислоти. Через 3 години реакційну суміш концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 161С

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-2-фтор-1-(фторметил)етил)азетидин-3-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Розчин сполуки Прикладу 161В (0,118 г), триацетоксиборогідриду натрію (0,035 г) і 1,3-дифторпропан-2-ону (0,012 г) перемішували разом у дихлорметані (1 мл) протягом ночі. Реакцію гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 (10 мл) і екстрагували в дихлорметан (30 мл). Органічний шар сушили й концентрували. Хроматографія на силікагелі (Reveleris 12 г) і елюювання з використанням градієнта 0,5 % до 3,5 % метанолу/дихлорметан протягом 30 хвилин (Швидкість потоку = 36 мл/хв) давала вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 11,47-11,21 (м, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,54-7,45 (м, 3H), 7,33 (с, 2H), 7,04 (д, 3H), 6,67 (д, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,43 (дт, 4H), 3,56 (т, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,12 (м, 6H), 2,74 (м, 3H), 2,17 (м, 7H), 1,95 (с, 2H), 1,39 (д, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 162

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]метил]аміно)феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання оксетан-3-ону замість 1,3-дифторпропан-2-ону в Прикладі 161С. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,66 (с, 1H), 11,51-11,03 (м, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,50 (дд, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 3H), 6,67 (д, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,43-4,35 (м, 2H), 3,82 (с, 1H), 3,59 (т, 2H), 3,44 (т, 2H), 3,20 (с, 2H), 3,06 (с, 4H), 2,73 (с, 3H), 2,18 (с, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,39 (д, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 163

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[[1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метил]аміно)феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 163А

трет-бутил 4-((4-(N-(2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)сульфамоїл)-2-нітрофеніламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання трет-бутил 4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату замість 1-ацетилпіперидин-4-аміну в Прикладі 53В.

ПРИКЛАД 163В

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-(піперидин-4-ілметиламіно)фенілсульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 163А замість сполуки Прикладу 1А у Прикладі 1В.

ПРИКЛАД 163С

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[[1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метил]аміно)феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 163В замість сполуки Прикладу 161В і використання оксетан-3-ону замість 1,3-дифторпропан-2-ону в Прикладі 161С. ^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,09 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H),

6,39 (м, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,55 (т, 2H), 4,46 (т, 2H), 3,52 (шир. с, 1H), 3,28 (м, 2H), 3,17 (д, 1H), 3,06 (м, 4H), 2,82 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 2,17 (м, 6H), 1,95 (м, 3H), 1,72 (м, 3H), 1,38 (т, 2H), 1,28 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 164

- 5 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-циклопропілпіперидин-4-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 163B замість (S)-трет-бутилпіролідін-3-ілкарбамату в Прикладі 142A. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,96 (шир. с, 1H), 11,62 (шир. с, 1H), 8,50 (м, 2H), 7,98 (д, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (м, 2H), 6,94 (м, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,34 (м, 1H), 6,22 (д, 1H), 3,28 (м, 3H), 3,04 (м, 5H), 2,72 (с, 2H), 2,64 (м, 1H), 2,64 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,16 (м, 7H), 1,95 (с, 2H), 1,68 (м, 3H), 1,38 (т, 2H), 1,18 (м, 3H), 0,94 (с, 6H), 0,35 (м, 3H).

ПРИКЛАД 165

- 15 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([2-фторетил]морфолін-2-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 165A

4-((4-(2-фторетил)морфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

- 20 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 2-фтор-етилброміду замість метилйодиду в Прикладі 134B.

ПРИКЛАД 165B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-(2-фторетил)морфолін-2-іл]метил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

- 25 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 165A замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,00 (с, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,87 (т, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,32 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,92 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (дд, 1H), 3,93 (м, 1H), 4,63, 4,51 (дт, 2H), 3,95-3,85 (м, 2H), 3,68 (дт, 1H), 3,43-3,37 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,92 (д, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,65 (м, 2H), 2,59 (м, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,17-2,08 (м, 5H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 166

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]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

- 35 ПРИКЛАД 166A

4-((4-(2,2-дифторетил)морфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 2,2-дифтор-етилброміду замість метилйодиду в Прикладі 134B.

- 40 ПРИКЛАД 166B

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]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 166A замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,01 (с, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,86 (т, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,93 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 6,31, 6,20, 6,09 (тт, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,85 (д, 1H), 3,67 (дт, 1H), 3,49-3,30 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,84 (д, 1H), 2,82-2,75 (м, 4H), 2,69 (д, 1H), 2,33 (дт, 1H), 2,27-2,20 (м, 3H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

- 50 ПРИКЛАД 167

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-фтор-1-оксетан-3-іл]піперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 167A

- 55 4-((4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 173A замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату й використання 3-оксетанону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду в Прикладі 1A.

ПРИКЛАД 167B

- 60 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-фтор-1-оксетан-3-іл]піперидин-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 167A замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,09 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,52 (м, 4H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (м, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,57 (т, 2H), 4,48 (м, 2H), 4,38 (д, 2H), 4,02 (м, 1H), 3,63 (м, 2H), 3,08 (м, 4H), 2,74 (м, 4H), 2,17 (м, 6H), 1,88 (м, 6H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 168

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(2S)-4,4-дифтор-1-оксетан-3-ілпіролідін-2-іл}метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 168A

(S)-метил 4,4-дифторпіролідін-2-карбоксилат

(S)-1-трет-бутил 2-метил 4,4-дифторпіролідін-1,2-дикарбоксилат (0,472 г) в CH_2Cl_2 (1 мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (1,4 мл), перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин і концентрували. Продукт перетворювали у форму вільної основи з використанням MEGA BE-SCX колонки з 1:1 CH_2Cl_2 /метанол як елюенту для трифтороцтової кислоти. Продукт виділяли зі колонки з використанням 5 % (7 М аміаку в метанолі) в CH_2Cl_2 як елюенту.

ПРИКЛАД 168B

(S)-метил 4,4-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піролідін-2-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 168A замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату й використання 3-оксетанону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду в Прикладі 1A.

ПРИКЛАД 168C

(S)-(4,4-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піролідін-2-ил)метанол

Сполуку Прикладу 168B (0,180 г) у тетрагідрофурани (3 мл) обробляли послідовно розчином хлориду кальцію (0,245 г) в етанолі (3 мл) і NaBH_4 (0,167 г) і потім перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 7 годин. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH_4Cl і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували й хроматографували на силікагелі з використанням 50 % етилацетату в гексані як елюенту з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 168D

(S)-4-((4,4-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піролідін-2-ил)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 168C замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанол в Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 168E

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(2S)-4,4-дифтор-1-оксетан-3-ілпіролідін-2-іл}метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 168D замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,06 (м, 2H), 7,49 (м, 4H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,54 (м, 3H), 4,43 (т, 1H), 4,23 (м, 1H), 4,12 (м, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,12 (м, 7H), 2,58 (м, 1H), 2,29 (м, 7H), 1,97 (с, 2H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 169

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

ПРИКЛАД 169A

трет-бутил 3-((4-(N-(2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)сульфамоїл)-2-нітрофеніламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 53B, замінюючи 1-ацетилпіперидин-4-амін трет-бутил 3-(амінометил)морфолін-4-карбоксилатом.

ПРИКЛАД 169B

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-(4-(морфолін-3-ілметиламіно)-3-нітрофенілсульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 139B, замінюючи сполуку Прикладу 139A сполукою Прикладу 169A.

ПРИКЛАД 169C

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

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 139С, замінюючи сполуку Прикладу 139В і оксетан-3-он сполукою Прикладу 169В і тетрагідропіран-4-оном, відповідно. ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1Н), 8,77 (м, 1Н), 8,57 (д, 1Н), 8,05 (д, 1Н), 7,84 (дд, 1Н), 7,52 (м, 3Н), 7,34 (м, 2Н), 7,03 (м, 3Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,40 (дд, 1Н), 6,18 (д, 1Н), 3,86 (м, 2Н), 3,72 (м, 2Н), 3,11 (м, 6Н), 2,74 (м, 4Н), 2,20 (м, 6Н), 1,95 (м, 3Н), 1,51 (м, 7Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 170

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(4-циклобутилморфолін-3-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 139С, замінюючи сполуку Прикладу 139В і оксетан-3-он сполукою Прикладу 169В і циклобутаном. ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,68 (с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,57 (д, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,84 (дд, 1Н), 7,52 (м, 3Н), 7,34 (м, 3Н), 7,03 (м, 4Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,18 (д, 1Н), 3,47 (м, 3Н), 3,10 (м, 6Н), 2,72 (м, 6Н), 2,25 (м, 8Н), 1,95 (м, 4Н), 1,56 (м, 3Н), 1,38 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 171

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{{(4-тетрагідрофуран-3-ілморфолін-3-іл)метил}аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 139С, замінюючи сполуку Прикладу 139В і оксетан-3-он сполукою Прикладу 169В і 3-оксотетрагідрофураном, відповідно. ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,64 (с, 1Н), 8,66 (с, 1Н), 8,53 (д, 1Н), 8,01 (д, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,35 (д, 2Н), 7,05 (д, 2Н), 6,98 (д, 1Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,37 (д, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,68 (м, 8Н), 3,05 (м, 6Н), 2,85 (м, 3Н), 2,73 (с, 2Н), 2,25 (м, 6Н), 1,91 (м, 3Н), 1,37 (м, 3Н), 0,95 (м, 6Н).

ПРИКЛАД 172

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{{(1-[2-фтор-1-(фторметил)етил]піперидин-4-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 163В замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату й використання 1,3-дифторпропан-2-ону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду в Прикладі 1А. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 1Н), 11,40 (шир. с, 1Н), 8,57 (м, 2Н), 8,03 (д, 1Н), 7,78 (д, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,07 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,38 (м, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 4,63 (д, 2Н), 4,53 (д, 2Н), 3,28 (м, 2Н), 3,07 (м, 4Н), 2,89 (м, 2Н), 2,74 (м, 2Н), 2,40 (м, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,67 (м, 3Н), 1,38 (т, 2Н), 1,23 (м, 3Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 173

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{{(1-циклопропіл-4-фторпіперидин-4-іл)метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 173А

4-((4-фторпіперидин-4-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 126В замість сполуки Прикладу 1А у Прикладі 1В.

ПРИКЛАД 173В

4-((1-циклопропіл-4-фторпіперидин-4-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

До сполуки Прикладу 173А (0,24 г) у метанолі (3 мл) додавали 3А молекулярні сита (0,1 г), потім послідовно додавали оцтову кислоту (0,31 мл), (1-етоксициклопропокси)триметилсилан (0,64 мл) і ціаноборогідрид натрію (0,148 г). Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш завантажували в колонку із силікагелем. Після сушіння колонку елюювали сумішшю 100:2:0,2 етилацетат/метанол/ NH_4OH з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 173С

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{{(1-циклопропіл-4-фторпіперидин-4-іл)метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 173В замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11Д. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,65 (с, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 8,01 (м, 2Н), 7,53 (д, 1Н), 7,48-7,49 (м, 2Н), 7,34-7,38 (м, 3Н), 7,04 (д, 2Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,38 (дд, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 4,32 (д, 2Н), 3,70-3,77 (м, 2Н), 3,07 (с, 4Н), 2,92 (с, 2Н), 2,80 (с, 2Н), 2,58 (с, 2Н), 2,25 (с, 4Н), 2,13-2,16 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н), 0,40-0,49 (м, 4Н).

ПРИКЛАД 174

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-метоксибензил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Суспензію сполуки Прикладу 53A (120 мг), (4-метоксифеніл)метанаміну (31 мг) і основи Хуніга (0,159 мл) у диметилсульфоксиді (2 мл) нагрівали протягом 2 годин при 150°C у мікрохвильовому реакторі Biotage Initiator. Реакційну суміш розбавляли метанолом (2 мл) і очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (C8, 30 % - 100 % CH₃CN/вода/0,1 % трифтороцтової кислоти). ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,07 (с, 1H), 9,32 (д, 1H), 9,17 (т, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,28 (дд, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,64-7,68 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,38 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,97-7,02 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,49 (дд, 1H), 4,55 (д, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,03-3,09 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,10-2,17 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 175

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[3-(трифторметокси)бензил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (3-трифторметоксифеніл)метанаміну замість (4-метоксифеніл)метанаміну в Прикладі 174. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,06 (с, 1H), 9,38 (т, 1H), 9,31 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,28 (дд, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,65 (ддд, 2H), 7,41-7,46 (м, 3H), 7,36-7,40 (м, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,88 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,49 (д, 1H), 4,73 (д, 2H), 3,02-3,08 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,22-2,28 (м, 2H), 2,09-2,16 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 176

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(3-метоксибензил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (3-метоксифеніл)метанаміну замість (4-метоксифеніл)метанаміну в Прикладі 174. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,06 (с, 1H), 9,27-9,32 (м, 2H), 8,42 (д, 1H), 8,26 (дд, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,64-7,67 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,04-7,09 (м, 3H), 6,88-6,94 (м, 2H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,48-6,50 (м, 1H), 4,64 (д, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,03-3,09 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,10-2,18 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 177

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-(дифторметокси)бензил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (4-дифторметоксифеніл)метанаміну замість (4-метоксифеніл)метанаміну в Прикладі 174. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,06 (с, 1H), 9,32 (д, 1H), 9,28 (т, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,28 (дд, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,66 (т, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,87 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,49 (дд, 1H), 4,64 (д, 2H), 3,03-3,10 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,11-2,17 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 178

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-(1,4-діоксаспіро[4.5]дец-8-иламіно)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 1,4-діокса-спіро[4.5]дец-8-иламіну замість 1-ацетилпіперидин-4-аміну в Прикладі 53B. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (шир. с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,54-7,46 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,89 (с, 4H), 3,78 (м, 1H), 3,07 (шир.с, 4H), 2,78 (шир. с, 2H), 2,28-2,11 (м, 6H), 2,00-1,88 (м, 4H), 1,75-1,57 (м, 4H), 1,54-1,35 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 179

Транс-N-[(4-{[4-(ацетиламіно)циклогексил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 179A

трет-бутил транс-4-ацетамідоциклогексилкарбамат

Трет-бутил (транс)-4-аміноциклогексилкарбамат (1,500 г) і триетиламін (2,93 мл, 2,125 г) додавали до дихлорметану й перемішували до повного розчинення трет-бутил (транс)-4-аміноциклогексилкарбамату. Повільно додавали ацетилхлорид (0,577 г) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник видаляли й здійснювали поглинання залишку в етилацетат, промивали рН 4 буфером, промивали насиченим сольовим розчином, сушили за допомогою безводного сульфату натрію й фільтрували. Фільтрат концентрували в умовах вакууму.

ПРИКЛАД 179B

N-(транс-4-аміноциклогексил)ацетамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 179A замість сполуки Прикладу 1A у Прикладі 1B.

ПРИКЛАД 179C

5 Транс-N-[(4-{[4-(ацетиламіно)циклогексил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 179B замість 1-ацетилпіперидин-4-аміну в Прикладі 53B. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (шир. с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,82-7,76 (м, 2H), 7,53-7,46 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,57 (м, 2H), 3,07 (шир. с, 4H), 2,75 (шир. с, 2H), 2,28-2,10 (м, 6H), 2,03-1,94 (м, 4H), 1,83 (д, 2H), 1,80 (с, 3H), 1,55-1,24 (м, 6H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 180

15 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]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 180A

(R)-трет-бутил 1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-ілкарбамат

20 До розчину (R)-трет-бутилпіролідін-3-ілкарбамату (500 мг) і 1,1-дифтор-2-йодетану (618 мг) в N, N-диметилформаміді (6 мл) додавали N-етил-N-іопропілпропан-2-амін (1,403 мл) і суміш перемішували при 70°C протягом 72 годин. Реакційну суміш концентрували й неочищений продукт очищали на силікагелі з використанням метанолу/дихлорметану.

ПРИКЛАД 180B

25 (R)-1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-амін

До розчину сполуки Прикладу 180A (525 мг) у суміші дихлорметану (3 мл) і метанолу (4,0 мл) додавали 4M розчин хлористого водню в діоксані (5,24 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 1,5 годин. Реакційну суміш концентрували й здійснювали поглинання неочищеної речовини в дихлорметан і розчинник випарювали, потім здійснювали поглинання суміші в простий ефір і розчинник випарювали й потім сушили в умовах високого вакууму.

ПРИКЛАД 180C

(R)-4-(1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 180B замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

35 ПРИКЛАД 180D

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]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 180C замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,02 (м, 1H), 9,27 (д, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,64-7,68 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,83 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (м, 1H), 6,48 (м, 1H), 6,04-6,29 (м, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,83-2,95 (м, 4H), 2,74-2,82 (м, 3H), 2,47 (м, 1H), 2,09-2,30 (м, 8H), 1,97 (с, 2H), 1,67 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

45 ПРИКЛАД 181

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-фторетил)піролідін-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 181A

50 (S)-трет-бутил 1-(2-фторетил)піролідін-3-ілкарбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 1-фтор-2-йодетану замість 1,1-дифтор-2-йодетану й використання (S)-трет-бутилпіролідін-3-ілкарбамату замість (R)-трет-бутилпіролідін-3-ілкарбамату в Прикладі 180A.

ПРИКЛАД 181B

55 (S)-1-(2-фторетил)піролідін-3-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 181A замість сполуки Прикладу 180A у Прикладі 180B.

ПРИКЛАД 181C

(S)-4-(1-(2-фторетил)піролідін-3-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

60 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 181B замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 181D

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-фторетил)піролідин-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 181C замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,00 (м, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,63-7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,82 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 4,60 (т, 1H), 4,51 (т, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,84 (м, 1H), 2,66-2,79 (м, 6H), 2,39 (кв., 1H), 2,20-2,29 (м, 3H), 2,15 (м, 5H), 1,97 (с, 2H), 1,66 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 182

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-дифторетил)піролідин-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 182A

(S)-трет-бутил 1-(2,2-дифторетил)піролідин-3-ілкарбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (S)-трет-бутилпіролідин-3-ілкарбамату замість (R)-трет-бутилпіролідин-3-ілкарбамату в Прикладі 180A.

ПРИКЛАД 182B

(S)-1-(2,2-дифторетил)піролідин-3-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 182A замість сполуки Прикладу 180A у Прикладі 180B.

ПРИКЛАД 182C

(S)-4-(1-(2,2-дифторетил)піролідин-3-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 182B замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 182D

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-дифторетил)піролідин-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 182C замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,02 (м, 1H), 9,27 (д, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,64-7,68 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,82 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (м, 1H), 6,48 (м, 1H), 6,04-6,29 (м, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,83-2,95 (м, 4H), 2,74-2,82 (м, 3H), 2,47 (м, 1H), 2,09-2,30 (м, 8H), 1,97 (с, 2H), 1,67 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 183

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-фторетил)піролідин-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 183A

(R)-трет-бутил 1-(2-фторетил)піролідин-3-ілкарбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 1-фтор-2-йодетану замість 1,1-дифтор-2-йодетану в Прикладі 180A.

ПРИКЛАД 183B

(R)-1-(2-фторетил)піролідин-3-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 183A замість сполуки Прикладу 180A у Прикладі 180B.

ПРИКЛАД 183C

(R)-4-(1-(2-фторетил)піролідин-3-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 183B замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 183D

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-фторетил)піролідин-3-іл]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 183C замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,00 (м, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,63-7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,83 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 4,60 (т, 1H), 4,50 (т, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,84 (м, 1H), 2,66-2,79 (м, 6H), 2,39 (кв., 1H), 2,19-2,28 (м, 3H), 2,14 (м, 5H), 1,97 (с, 2H), 1,66 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 184

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[[3(3S)-1-оксетан-3-ілпіролідін-3-іл]метокси]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 184A

5 (S)-трет-бутил 3-((2-нітро-4-сульфамойлфенокси)метил)піролідін-1-карбоксилат

До розчину (S)-трет-бутил 3-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату (0,300 г) у тетрагідрофурані (5 мл) додавали гідрид натрію (0,238 г). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (0,295 г) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 1 годину реакційну суміш розподіляли між водою (25 мл) і дихлорметаном (50 мл) і реакцію гасили 1N водним розчином HCl (5,96 мл). Органічний шар відділяли, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Хроматографія на силікагелі (Reveleris 12 г) і елюювання з використанням градієнта 0,2 % до 2 % метанолу/дихлорметан протягом 30 хвилин (швидкість потоку = 36 м/хвилина) давала вказану в заголовку сполуку.

15 ПРИКЛАД 184B

(S)-3-нітро-4-((1-(оксетан-3-іл)піролідін-3-іл)метокси)бензолсульфонамід

До (S)-трет-бутил 3-((2-нітро-4-сульфамойлфенокси)метил)піролідін-1-карбоксилату (0,433 г) додавали хлористий водень (4,0M у діоксані, 1,0 мл). Після перемішування протягом 1 години реакційну суміш концентрували й розподіляли між дихлорметаном (50 мл) і насиченим водним розчином NaHCO₃ (50 мл). Водний шар відділяли й концентрували. Залишок розтирали в порошок з метанолом (100 мл), фільтрували й концентрували й обробляли ціаноборогідридом натрію (0,068 г) і циклобутаном (0,078 г) і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном (50 мл) і водою (25 мл) і насиченим водним розчином NaHCO₃ (10 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

25 ПРИКЛАД 184C

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[[3(3S)-1-оксетан-3-ілпіролідін-3-іл]метокси]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

30 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 184B замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,64 (с, 1H), 11,45-11,01 (м, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,98 (дд, 2H), 7,60-7,43 (м, 3H), 7,33 (т, 3H), 7,04 (д, 2H), 6,74-6,59 (м, 1H), 6,37 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,49 (тд, 2H), 4,33 (с, 1H), 4,13 (дд, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,44 (дд, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,74 (д, 6H), 2,19 (д, 6H), 1,98 (д, 2H), 1,74-1,52 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

35 ПРИКЛАД 185

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-[[4-гідроксибензил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

40 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (4-гідроксифеніл)метанаміну замість (4-метоксифеніл)метанаміну в Прикладі 174. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,06 (с, 1H), 11,67 (шир. с, 1H), 9,32 (д, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,28 (дд, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,65-7,68 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,37-7,41 (м, 2H), 7,19 (с, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,93 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,49 (дд, 1H), 4,54 (д, 2H), 3,02-3,09 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,22-2,29 (м, 2H), 2,10-2,17 (м, 4H), 1,97 (д, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

45 ПРИКЛАД 186

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-((4-[[3-гідроксибензил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

50 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (3-гідроксифеніл)метанаміну замість (4-метоксифеніл)метанаміну в Прикладі 174. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,06 (с, 1H), 11,67 (шир. с, 1H), 9,27-9,32 (м, 2H), 8,43 (д, 1H), 8,20 (дд, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,66 (т, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,33 (т, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,13 (дд, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,98 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,49 (дд, 1H), 4,64 (д, 2H), 3,02-3,09 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,22-2,28 (м, 2H), 2,09-2,16 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

55 ПРИКЛАД 187

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[3-(диформетокси)бензил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

60 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (3-диформетоксифеніл)метанаміну замість (4-метоксифеніл)метанаміну в Прикладі 174. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,06 (с, 1H), 9,34 (т, 1H), 9,30 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,26 (дд, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,66 (ддд, 2H), 7,40-7,45 (м, 3H), 7,36 (т, 1H), 7,27-7,30 (м, 2H), 7,19 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,87

(д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,49 (дд, 1H), 4,69 (д, 2H), 3,02-3,08 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,09-2,16 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 188

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([цис-3-морфолін-4-ілциклопентил]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 188A

Цис-метил 3-морфоліноциклопентанкарбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання метил 3-оксоциклопентанкарбоксилата замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду й використання морфоліну замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату в Прикладі 1A.

ПРИКЛАД 188B

Цис-3-морфоліноциклопентил)метанол

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 188A замість сполуки Прикладу 101C у Прикладі 101D.

ПРИКЛАД 188C

4-((Цис-3-морфоліноциклопентил)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 188B замість (1,4-діоксан-2-іл)метанола в Прикладі 12A.

ПРИКЛАД 188D

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([цис-3-морфолін-4-ілциклопентил]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 188C замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,57 (с, 1H), 8,17 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,34 (м, 3H), 7,16 (м, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,64 (дд, 1H), 6,33 (м, 1H), 6,24 (д, 1H), 4,06 (м, 2H), 3,62 (м, 4H), 3,03 (м, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,35 (м, 2H), 2,19 (м, 6H), 2,03 (м, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,51 (м, 4H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 189

Транс-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([метилсульфоніл)аміно]циклогексил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 189A

трет-бутиловий ефір транс-(4-Метансульфоніламіно-циклогексил)-карбамінової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання метансульфонілхлориду замість ацетилхлориду в Прикладі 179A.

ПРИКЛАД 189B

Транс-N-(4-Аміноциклогексил)-метансульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 189A замість сполуки Прикладу 1A у Прикладі 1B.

ПРИКЛАД 189C

Транс-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([метилсульфоніл)аміно]циклогексил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 189B замість 1-ацетилпіридин-4-аміну в Прикладі 53B. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,68 (шир. с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,56-7,47 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,17 (м, 1H), 3,07 (шир. с, 4H), 2,93 (с, 3H), 2,75 (шир. с, 2H), 2,28-2,10 (м, 6H), 2,05-1,90 (м, 6H), 1,55-1,32 (м, 6H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 190

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1-циклопропілпіридин-4-іл)аміно]-3-([трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 190A

4-(1-циклопропілпіридин-4-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 17A, замінюючи (тетрагідропіран-4-іл)метиламін 4-аміно-1-циклопропілпіридином.

ПРИКЛАД 190B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 1G, замінюючи сполуку Прикладу 1E і сполуку Прикладу 1F сполукою Прикладу 3J і сполукою Прикладу 190A, відповідно. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,66 (с, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,48 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (м, 2H), 6,38 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,13 (м, 5H), 2,73 (м, 5H), 2,22 (м, 6H), 1,92 (м, 5H), 1,70 (м, 1H), 1,41 (м, 5H), 0,94 (с, 6H), 0,41 (м, 4H).

ПРИКЛАД 191

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(1-оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси}феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 191A

3-нітро-4-(піперидин-4-ілметокси)бензолсульфонамід

До розчину 4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилату (0,300 г) у тетрагідрофурані (5 мл) додавали гідрид натрію (0,223 г). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (0,276 г) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 1 годину реакційну суміш розподіляли між водою (25 мл) і дихлорметаном (50 мл) і реакційну суміш гасили 1н водним розчином HCl (5,57 мл). Органічний шар відділяли, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Обробка HCl (4,0М у діоксані, 2 мл) і метанолом (2 мл) протягом 1 години, з наступним концентруванням, розтиранням у порошок з дихлорметаном і фільтруванням давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 191B

3-нітро-4-((1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)метокси)бензолсульфонамід

До суспензії 3-нітро-4-(піперидин-4-ілметокси)бензолсульфонамід (0,100 г) і циклобутанону (0,030 г) у метанолі (1 мл) додавали ціаноборогідрид натрію (0,027 г). Після перемішування протягом ночі реакцію гасили насиченим розчином NaHCO₃ (5 мл) і екстрагували в дихлорметан (2×10 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 191C

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(1-оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси}феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 191B замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,64 (с, 1H), 11,46-10,46 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,00 (д, 2H), 7,61-7,41 (м, 3H), 7,35 (д, 3H), 7,04 (д, 2H), 6,66 (д, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,67-4,40 (м, 4H), 4,08 (д, 2H), 3,06 (с, 4H), 2,78 (с, 4H), 2,19 (м, 6H), 1,96 (с, 4H), 1,79 (м, 4H), 1,39 (с, 4H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 192

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-фтор-1-тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл]метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 192A

4-((4-фтор-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Суміш сполуки Прикладу 173A (0,4 г), дигідро-2H-піран-4(3H)-ону (0,179 г), ціаноборогідриду натрію (0,112 г) і оцтової кислоти (0,5 мл) у тетрагідрофурані (3 мл) перемішували протягом ночі. Розчинники видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням для елюювання 100:5:0,5 етилацетат/метанол/NH₄OH з одержанням бажаного продукту.

ПРИКЛАД 192B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-фтор-1-тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл]метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 192A замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,58 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,34-7,37 (м, 3H), 7,26 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,64 (дд, 1H), 6,34 (дд, 1H), 6,23 (д, 1H), 4,34 (д, 2H), 3,93 (дд, 2H), 3,03 (с, 6H), 2,76 (с, 4H), 2,09-2,22 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,52-1,27 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 193

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[4-фтор-1-тетрагідрофуран-3-ілпіперидин-4-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 193А

4-((4-фтор-1-(тетрагідрофуран-3-іл)піперидин-4-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід
Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання дигідрофуран-3(2Н)-ону замість дигідро-2Н-піран-4(3Н)-ону в Прикладі 192А.

ПРИКЛАД 193В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{[4-фтор-1-тетрагідрофуран-3-ілпіперидин-4-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 193А замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,63 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 7,99-8,00 (м, 2Н), 7,54 (д, 1Н), 7,46-7,48 (м, 2Н), 7,34-7,35 (м, 3Н), 7,05 (д, 2Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,37 (дд, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 4,34 (д, 2Н), 3,76-3,83 (м, 3Н), 3,62-3,65 (м, 2Н), 3,03 (с, 4Н), 2,79 (с, 4Н), 2,24 (с, 2Н), 2,15 (с, 2Н), 1,84-1,99 (м, 8Н), 1,52-1,27 (м, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 194

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-фтор-1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 194А

4-((4-фтор-1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Суміш сполуки Прикладу 173А (0,4 г), метансульфонілхлорид (0,113 г) і триетиламін (0,64 мл) у дихлорметані (5 мл) перемішували протягом ночі. Реакційну суміш завантажували в колонку із силікагелем і елюювали сумішшю 100:1 етилацетат:метанол з одержанням чистого продукту.

ПРИКЛАД 194В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-фтор-1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 194А замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,66 (с, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 8,06 (д, 1Н), 8,02 (д, 1Н), 7,49-7,53 (м, 3Н), 7,42 (д, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,05 (д, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,38-6,39 (м, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 4,40 (д, 2Н), 3,51-3,54 (м, 2Н), 3,09 (с, 4Н), 2,96-3,01 (м, 4Н), 2,92 (с, 3Н), 2,82 (с, 2Н), 2,25-2,34 (м, 4Н), 2,13-2,16 (м, 6Н), 2,01-2,07 (м, 2Н), 1,99 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 195

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-
((3-нітро-4-((3-нітро-4-((3-нітро-4-((3-нітро-4-((3-нітро-4-((3-нітро-4-((3-нітро-4-((3-нітро-4-
ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 195А

(R)-трет-бутил 3-((4-(N-(2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)сульфамоїл)-2-
нітрофеніламіно)метил)піролідін-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (R)-трет-бутил 3-(амінометил)піролідін-1-карбоксилату замість 1-ацетилпіперидин-4-аміну в Прикладі 53В.

ПРИКЛАД 195В

(S)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-(піролідін-3-ілметиламіно)фенілсульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 195А замість сполуки Прикладу 1А у Прикладі 1В.

ПРИКЛАД 195С

(R)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-((1-(оксетан-3-іл)піролідін-3-іл)метиламіно)фенілсульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 195В замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату й використання оксетан-3-ону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду в Прикладі 1А. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) 11,67 (с, 1Н), 8,81 (т, 1Н), 8,55 (д, 1Н), 8,02 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,35 (м, 2Н), 7,04 (м, 3Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,39 (м, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 4,57 (м, 2Н), 4,48 (м, 2Н), 3,68 (м, 2Н), 3,30 (м, 2Н), 3,06

(м, 4Н), 2,74 (м, 3Н), 2,56 (м, 3Н), 2,44 (м, 1Н), 2,18 (м, 5Н), 1,95 (м, 3Н), 1,58 (м, 1Н), 1,36 (м, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 196

5 Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-гідроксициклогексил)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 196А

Транс-4-(4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексил)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

10 Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 12А, замінюючи (1,4-діоксан-2-іл)метанол транс-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексил)метанолом (отриманий відповідно до процедур, описаних в WO 2008/124878).

ПРИКЛАД 196В

15 Транс-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-N-(4-(((1г, 4г)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексил)метокси)-3-нітрофенілсульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 1G, з використанням сполуки Прикладу 196А замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E.

ПРИКЛАД 196С

20 Транс-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-гідроксициклогексил)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

25 Сполуку Прикладу 196В (150 мг) у дихлорметані (5 мл) і метанолі (2 мл) обробляли 10 % водним розчином HCl (3 мл) протягом 1 години й концентрували. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ на колонці C18 з використанням градієнта 40-60 % ацетонітрилу у воді, яка містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді трифторацетатної солі. Сіль трифтороцтової кислоти розчиняли в дихлорметані (30 мл) і промивали 50 % водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

30 ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,69 (с, 1Н), 11,27 (с, 1Н), 8,34 (д, 1Н), 7,95-8,08 (м, 2Н), 7,47-7,55 (м, 3Н), 7,32-7,40 (м, 3Н), 7,01-7,07 (м, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 4,54 (д, 1Н), 3,96-4,06 (м, 2Н), 3,10 (с, 4Н), 2,84 (с, 2Н), 2,05-2,39 (м, 6Н), 1,96 (с, 2Н), 1,46-1,93 (м, 5Н), 1,39 (т, 2Н), 0,98-1,29 (м, 4Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 197

35 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(3-(диметиламіно)пропокси)бензил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 197А

3-(4-(амінометил)фенокси)-N, N-диметилпропан-1-амін

40 4-(3-(Диметиламіно)пропокси)бензонітрил (300 мг) у метанолі (20 мл) обробляли нікелем Ренея (мокрый, 1,5 г) в атмосфері H₂ (30 ф/дюйм²(2,109 кг/см²)) протягом 4 годин. Нерозчинну речовину відфільтровували й фільтрат концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 197В

45 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(3-(диметиламіно)пропокси)бензил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 120В, з використанням сполуки Прикладу 197А замість сполуки Прикладу 120А. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,56 (с, 1Н), 8,80 (т, 1Н), 8,42 (д, 1Н), 7,93 (д, 1Н), 7,52-7,61 (м, 2Н), 7,41-7,47 (м, 1Н), 7,26-7,36 (м, 5Н), 7,03-7,08 (м, 2Н), 6,89 (д, 2Н), 6,73 (д, 1Н), 6,61 (дд, 1Н), 6,31 (дд, 1Н), 6,22 (д, 1Н), 4,52 (д, 2Н), 3,99 (т, 2Н), 2,90-3,05 (м, 7Н), 2,72 (с, 2Н), 2,61 (с, 6Н), 2,09-2,24 (м, 6Н), 1,89-2,04 (м, 5Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 198

55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-([4-[(2-морфолін-4-ілетокси)бензил]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 198А

(4-(2-морфоліноетокси)феніл)метанамін

60 Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 197А, з використанням 4-(2-морфоліноетокси)бензонітрилу замість 4-(3-(диметиламіно)пропокси)бензонітрилу.

ПРИКЛАД 198В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-{[2-(морфолін-4-ілетокси)бензил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 120В, з використанням сполуки Прикладу 198А замість сполуки Прикладу 120А. ¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-₆) δ 11,69 (с, 1Н), 9,00 (т, 1Н), 8,56 (д, 1Н), 8,02 (д, 1Н), 7,72 (дд, 1Н), 7,46-7,54 (м, 3Н), 7,27-7,36 (м, 4Н), 7,01-7,07 (м, 2Н), 6,89-6,95 (м, 3Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,38 (дд, 1Н), 6,18 (д, 1Н), 4,56 (д, 2Н), 4,07 (т, 2Н), 3,54-3,61 (м, 4Н), 3,06 (с, 4Н), 2,71-2,78 (м, 4Н), 2,07-2,24 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 199

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-{[(Е)-4-гідрокси-1-адамантил]метил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 199А

4-[[[(Е)-4-Гідрокси-адамантан-1-илметил]-аміно]-3-нітро-бензолсульфонамід

4-Фтор-3-нітробензолсульфонамід (0,5 г) і 5-(амінометил)адамантан-2-ол (0,6 г) у тетрагідрофурані (10 мл) обробляли триетиламіном (1 мл) протягом ночі. Реакційну суміш концентрували й залишок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи за допомогою 40-60 % ацетонітрилу у воді, яка містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, з одержанням двох ізомерів, які були тимчасово визначені як сполука Прикладу 199А і сполука Прикладу 199В, відповідно.

ПРИКЛАД 199В

4-[[[(Z)-4-Гідрокси-адамантан-1-илметил]-аміно]-3-нітро-бензолсульфонамід

4-Фтор-3-нітробензолсульфонамід (0,5 г) і 5-(амінометил)адамантан-2-ол (0,6 г) у тетрагідрофурані (10 мл) обробляли триетиламіном (1 мл) протягом ночі. Реакційну суміш концентрували й залишок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи за допомогою 40-60 % ацетонітрилу у воді, яка містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, з одержанням двох ізомерів, які були тимчасово визначені як сполука Прикладу 199А і сполука Прикладу 199В, відповідно.

ПРИКЛАД 199С

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-{[(Е)-4-гідрокси-1-адамантил]метил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 199А замість сполуки Прикладу 11В. ¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-₆) δ 11,68 (с, 1Н), 11,40 (с, 1Н), 8,55 (д, 1Н), 8,50 (т, 1Н), 8,03 (д, 1Н), 7,77 (дд, 1Н), 7,46-7,54 (м, 3Н), 7,31-7,38 (м, 2Н), 7,14 (д, 1Н), 7,01-7,06 (м, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,38 (дд, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 4,61 (д, 1Н), 3,63 (д, 1Н), 3,02-3,16 (м, 6Н), 2,75 (с, 2Н), 2,17 (д, 6Н), 2,04 (д, 2Н), 1,95 (с, 2Н), 1,76-1,88 (м, 3Н), 1,49-1,61 (м, 6Н), 1,38 (т, 2Н), 1,29 (д, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 200

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-{[(Z)-4-гідрокси-1-адамантил]метил]аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 199В замість сполуки Прикладу 11В. ¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-₆) δ 11,68 (с, 1Н), 11,39 (с, 1Н), 8,55 (д, 1Н), 8,51 (т, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,77 (дд, 1Н), 7,46-7,55 (м, 3Н), 7,31-7,37 (м, 2Н), 7,14 (д, 1Н), 7,01-7,06 (м, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 4,61 (д, 1Н), 3,61 (д, 1Н), 3,08 (д, 6Н), 2,75 (с, 2Н), 2,17 (д, 6Н), 1,79-1,99 (м, 7Н), 1,55-1,69 (м, 4Н), 1,49 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 1,22 (д, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 201

N-([4-[(1S, 4S)-біцикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-ілметокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 201А

4-((1S, 4S)-біцикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-ілметокси)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 12А, замінюючи (1,4-діоксан-2-іл)метанол (1S, 4S)-біцикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-ілметанолом.

ПРИКЛАД 201В

N-([4-[(1S, 4S)-біцикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-ілметокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 201A замість сполуки Прикладу 11B. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,95-8,10 (м, 2H), 7,47-7,58 (м, 3H), 7,30-7,45 (м, 3H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (д, 1H), 5,92-6,23 (м, 3H), 3,65-4,39 (м, 3H), 3,00-3,22 (м, 4H), 2,76-2,98 (м, 4H), 2,28 (с, 4H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,71-1,91 (м, 1H), 1,33-1,47 (м, 3H), 1,20-1,32 (м, 2H), 0,92 (с, 6H), 0,50-0,66 (м, 1H).

ПРИКЛАД 202

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-((1-метил-5-окспіролідін-3-іл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Сполуку Прикладу 82 (140 мг) розчиняли в діоксані (3,0 мл) і додавали гідрохлорид 4-аміно-1-метилпіролідін-2-ону (30 мг) і триетиламін (0,100 мл). Реакційну суміш нагрівали при 110 °C протягом 40 годин. Реакційну суміш концентрували й неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ із використанням C18 колонки, 250×50 мм, 10 мкм, і елюювали з використанням градієнта 20-100 % CH₃CN vs. 0,1 % трифтороцтової кислоти у воді, з одержанням продукту у вигляді трифторацетатної солі. Сіль розчиняли в дихлорметані (6 мл) і промивали 50 % водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,65 (с, 1H), 8,74 (д, 1H), 8,37 (шир. д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,07 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,46 (м, 1H), 3,81 (дд, 1H), 3,38 (дд, 1H), 3,08 (шир. м, 4H), 2,82 (дд, 1H), 2,75 (с, 5H), 2,43 (дд, 1H), 2,21 (шир. м, 4H), 2,16 (шир.т, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 203

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-((1R, 4R, 5R, 6S)-5,6-дигідроксибіцикло[2,2,1]гепт-2-ил]метокси)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 203A

4-(((1R, 4R, 5R, 6S)-5,6-дигідроксибіцикло[2,2,1]гептан-2-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

До розчину сполуки Прикладу 201A (340 мг) у тетрагідрофурані (10 мл) і воді (1 мл) додавали N-метилморфолін N-оксид (184 мг) і OsO₄ (2,5 % в 2-метил-2-пропанолі) (1,05 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі й очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ із одержанням двох ізомерів, які були тимчасово визначені як сполука Прикладу 203A і сполука Прикладу 203B, відповідно.

ПРИКЛАД 203B

4-(((1R, 4R, 5S, 6R)-5,6-дигідроксибіцикло[2,2,1]гептан-2-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

До розчину сполуки Прикладу 201A (340 мг) у тетрагідрофурані (10 мл) і воді (1 мл) додавали N-метилморфолін N-оксид (184 мг) і OsO₄ (2,5 % в 2-метил-2-пропанолі) (1,05 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі й очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ із одержанням двох ізомерів, які були тимчасово визначені як сполука Прикладу 203A і сполука Прикладу 203B, відповідно.

ПРИКЛАД 203C

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-((1R, 4R, 5R, 6S)-5,6-дигідроксибіцикло[2,2,1]гепт-2-ил]метокси)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 203A замість сполуки Прикладу 11B. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,68 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,97-8,07 (м, 2H), 7,48-7,55 (м, 3H), 7,41 (д, 1H), 7,32-7,37 (м, 2H), 7,02-7,07 (м, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,58 (дд, 2H), 4,07-4,19 (м, 2H), 3,82 (т, 1H), 3,51 (т, 1H), 3,09 (с, 4H), 2,81 (с, 2H), 2,09-2,34 (м, 8H), 2,04-2,09 (м, 2H), 1,93-2,01 (м, 3H), 1,62-1,77 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,11 (д, 1H), 0,92 (с, 6H), 0,67-0,76 (м, 1H).

ПРИКЛАД 204

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-((1R, 4R, 5S, 6R)-5,6-дигідроксибіцикло[2,2,1]гепт-2-ил]метокси)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 203B замість сполуки Прикладу 11B. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,68 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,98-8,07 (м, 2H), 7,49-7,54 (м, 3H), 7,41 (д, 1H), 7,32-7,36 (м, 2H), 7,02-7,07 (м, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,58 (дд, 2H), 4,13 (дд, 2H), 3,82 (т, 1H), 3,51 (т, 1H), 3,09 (с, 4H), 2,81 (с, 2H), 2,09-2,35 (м, 8H), 2,07 (с, 2H), 1,93-2,02 (м, 3H), 1,61-1,80 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,11 (д, 1H), 0,92 (с, 6H), 0,66-0,78 (м, 1H).

ПРИКЛАД 205

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((3-оксоциклогексил)метокси)феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 205A

5 Метил 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-7-карбоксилат

До розчину триметилсилілтрифторметансульфонату (0,034 мл) у безводному дихлорметані (5 мл) додавали 1,2-біс(триметилсилокси)етан (4,55 мл) з наступним додаванням метил 3-оксоциклогексанкарбоксилата (2,9 г). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при -78 °С. Реакційну суміш гасили безводним піридином (0,5 мл), виливали в насичений водний розчин NaHCO₃ і екстрагували простим ефіром. Ефірний шар сушили над Na₂CO₃/Na₂SO₄. Реакційну суміш концентрували й очищали флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням 5 до 30 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 205B

1,4-діоксаспіро[4.5]декан-7-ілметанол

15 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 205A замість сполуки Прикладу 101C у Прикладі 101D.

ПРИКЛАД 205C

3-нітро-4-((3-оксоциклогексил)метокси)бензолсульфонамід

20 В 250-мл круглодонну колбу додавали гідрид натрію (0,5 г) у тетрагідрофурані (10 мл) і потім додавали 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-7-ілметанол (0,5 г). Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 20 хвилин додавали 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (0,65 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі для протягом ночі. Повільно додавали воду (20 мл). Водний шар екстрагували дихлорметаном (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄. Після фільтрування й концентрування фільтрату залишок очищали обернено-фазовою хроматографією з використанням для елюювання 30-60 % ацетонітрилу у воді з 0,1 % трифтороцтової кислоти.

ПРИКЛАД 205D

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((3-оксоциклогексил)метокси)феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

30 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 205C замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,59 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,35 (м, 3H), 7,20 (м, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,64 (дд, 1H), 6,34 (м, 1H), 6,23 (д, 1H), 4,07 (д, 2H), 3,04 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,35 (м, 2H), 2,20 (м, 8H), 1,96 (м, 4H), 1,58 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 206

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекса-1,3-дієн-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 206A

40 2-хлор-5,5-диметилциклогекса-1,3-дієнкарбальдегід

В 250-мл круглодонну колбу додавали N, N-диметилформамід (3,5 мл) у дихлорметані (30 мл) і суміш охолоджували до -10°C. Додавали по краплях фосфорилтрихлорид (4 мл) і розчин нагрівали до кімнатної температури. Потім повільно додавали 4,4-диметилциклогекс-2-енон (5,5 мл) і суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували й гасили за допомогою 0°C розчину ацетату натрію (25 г в 50 мл води). Водний шар екстрагували діетиловим ефіром (200 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 206B

2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекса-1,3-дієнкарбальдегід

50 В 1-л круглодонну колбу додавали сполуку Прикладу 206A (6,8 г), 4-хлорфенілборонову кислоту (6,5 г) і ацетат паладію (II) (0,2 г) у воді (100 мл) з одержанням суспензії. Додавали карбонат калію (15 г) і тетрабутиламонійбромід (10 г). Після дегазування суміш перемішували при 45 °С протягом 4 годин. Після охолодження й фільтрування через лійку із силікагелем використовували діетиловий ефір (4 × 200 мл) для екстрагування продукту. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували й очищали флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням 0-10 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 206C

60 Метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекса-1,3-дієніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 206B замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду й використання сполуки Прикладу 15F замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату в Прикладі 1A.

ПРИКЛАД 206D

- 5 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекса-1,3-дієніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 206C замість сполуки Прикладу 101E у Прикладі 101F.

ПРИКЛАД 206E

- 10 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилциклогекса-1,3-дієн-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 206D замість сполуки Прикладу 3J і використання сполуки Прикладу 1F замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,61 (с, 1H), 8,49 (м, 2H), 7,99 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,41 (м, 4H), 7,12 (д, 2H), 6,99 (м, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,35 (м, 1H), 6,23 (д, 1H), 5,74 (д, 1H), 5,58 (д, 1H), 3,84 (м, 2H), 3,26 (м, 4H), 3,06 (м, 4H), 2,88 (с, 2H), 2,24 (м, 6H), 1,61 (м, 2H), 1,26 (м, 3H), 1,00 (с, 6H).

ПРИКЛАД 207

- 20 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-фтор-1-(фторметил)етил]піролідін-3-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 207A

(R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідін-3-амін

- 25 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (R)-трет-бутилпіролідін-3-ілкарбамату замість трет-бутил азетидин-3-ілкарбамату в Прикладі 151A.

ПРИКЛАД 207B

(R)-4-(1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідін-3-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

- 30 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 207A замість сполуки Прикладу 151A у Прикладі 151B.

ПРИКЛАД 207C

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-фтор-1-(фторметил)етил]піролідін-3-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

- 35 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 207B замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 11,52-11,24 (м, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,57-7,45 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,06 (т, 3H), 6,67 (д, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,70 (д, 2H), 4,54 (д, 2H), 4,23 (с, 1H), 3,11-2,87 (м, 7H), 2,74 (дд, 4H), 2,35-2,13 (м, 7H), 1,95 (с, 2H), 1,70 (с, 1H), 1,39 (д, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 208

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

- 45 ПРИКЛАД 208A

2-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)-5-йод-3-(трифторметил)піридин

Суміш сполуки Прикладу 37C (0,537 г), 5-йод-3-(трифторметил)піридин-2-ола (1,156 г) і трифенілфосфіну (1,574 г) у тетрагідрофурані (20 мл) охолоджували до 0 °C. До цього розчину додавали (E)-ди-трет-бутилдiazен-1,2-дикарбоксилат (0,921 г). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Розчинник видаляли й залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням для елюювання 4:1 суміші гексан/етилацетат з одержанням бажаного продукту.

ПРИКЛАД 208B

6-([4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-5-(трифторметил)піридин-3-сульфонамід

- 55 Сполуку Прикладу 207A (1,3 г) у тетрагідрофурані (10 мл) охолоджували до -42 °C на охолодній бані CH₃CN/сухий лід. До цього розчину додавали 2,0 М ізопропілмагнійхлорид (1,6 мл) по краплях протягом 5 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -42 °C, потім давали нагрітися до 0 °C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш охолоджували знову до -42 °C і суміш барботували за допомогою SO₂ протягом 10 хвилин. Реакційну суміш перемішували ще протягом 30 хвилин. До цього розчину додавали сульфурил дихлорид (0,433 г). Після нагрівання до кімнатної температури додавали концентрований NH₄OH (10 мл) і реакційну суміш перемішували ще протягом 2 годин. Реакційну суміш розподіляли між водою й

етилацетатом. Водний шар екстрагували додатковою кількістю етилацетату три рази. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували й концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням для елюювання 3:1 суміші гексан/етилацетат з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 208C

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 208B замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,61 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,42-7,47 (м, 2H), 7,36 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,66 (дд, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,56 (д, 2H), 3,75-3,79 (м, 2H), 3,56-3,61 (м, 2H), 3,09 (с, 4H), 2,32-2,37 (м, 2H), 2,16 (с, 2H), 1,97-1,99 (м, 2H), 1,79-1,86 (м, 4H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 209

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-((3S)-1-оксетан-3-ілпіролідін-3-іл]метил)аміно)феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 209A

(S)-трет-бутил (1-(оксетан-3-іл)піролідін-3-іл)метилкарбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання R)-трет-бутилпіролідін-3-ілметилкарбамату замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату й використання 3-оксетанону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду в Прикладі 1A.

ПРИКЛАД 209B

(S)-(1-(оксетан-3-іл)піролідін-3-іл)метанамін

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 209A замість (S)-1-трет-бутил 2-метил 4,4-дифторпіролідін-1,2-дикарбоксилату в Прикладі 168A.

ПРИКЛАД 209C

(S)-3-нітро-4-((1-(оксетан-3-іл)піролідін-3-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід замість 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід й використання сполуки Прикладу 209B замість дигідрохлориду 4-метилпіперазин-1-аміну в Прикладі 6A.

ПРИКЛАД 209D

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-((3S)-1-оксетан-3-ілпіролідін-3-іл]метил)аміно)феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 209C замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ^1H ЯМР (500 МГц, піридин- d_5) δ 13,05 (с, 1H), 9,30 (д, 1H), 9,02 (т, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,67 (дд, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,82 (д, 1H), 6,75 (м, 1H), 6,52 (м, 2H), 4,82 (т, 1H), 4,75 (т, 1H), 4,67 (т, 2H), 3,57 (м, 1H), 3,24 (т, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,75 (м, 3H), 2,57 (дд, 1H), 2,45 (с, 1H), 2,36 (т, 1H), 2,26 (с, 2H), 2,18 (м, 5H), 1,93 (м, 3H), 1,56 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 210

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 210A

(4-метоксициклогексил)метанол

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 4-метоксициклогексанкарбонової кислоти замість 1-трет-бутил 4-етил 4-фторпіридин-1,4-дикарбоксилату в Прикладі 126A.

ПРИКЛАД 210B

Транс-5-хлор-6-([4-метоксициклогексил)метокси]піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 210A замість тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу й використання сполуки Прикладу 40A замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 210C

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 210С замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,49-7,54 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,20 (д, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,06-3,09 (м, 4H), 2,15-2,37 (м, 4H), 1,96-2,03 (м, 4H), 1,74-1,84 (м, 2H), 1,40 (т, 2H), 1,04-1,13 (м, 4H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 211

Цис-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 211A

Цис-5-хлор-6-((4-метоксициклогексил)метокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді побічного продукту в синтезі сполуки Прикладу 210В.

ПРИКЛАД 211В

Цис-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 211А замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,49-7,54 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,21 (д, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,06 (с, 4H), 2,15-2,37 (м, 4H), 1,96 (с, 2H), 1,80-1,84 (м, 2H), 1,50-1,54 (м, 2H), 1,34-1,44 (м, 6H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 212

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{{(3S)-1-оксетан-3-ілпіролідін-3-іл}аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 212A

(S)-трет-бутил 1-(оксетан-3-іл)піролідін-3-ілкарбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (S)-трет-бутилпіролідін-3-ілкарбамату замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату і використання 3-оксетанону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду в Прикладі 1А.

ПРИКЛАД 212В

(S)-1-(оксетан-3-іл)піролідін-3-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 212А замість (S)-1-трет-бутил 2-метил 4,4-дифторпіролідін-1,2-дикарбоксилату в Прикладі 168А.

ПРИКЛАД 212С

(S)-3-нітро-4-(1-(оксетан-3-іл)піролідін-3-іламіно)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 4-фтор-3-нітробензолсульфонаміду замість 4-хлор-3-нітробензолсульфонаміду й використання сполуки Прикладу 212В замість дигідрохлориду 4-метилпіперазин-1-аміну в Прикладі 6А.

ПРИКЛАД 212D

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{{(3S)-1-оксетан-3-ілпіролідін-3-іл}аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 212С замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,03 (с, 1H), 9,27 (д, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,37 (дд, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,86 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (дд, 1H), 4,67 (м, 4H), 4,09 (м, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,69 (м, 2H), 2,62 (дд, 1H), 2,28 (м, 4H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,68 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 213

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[[4-[2-(2-метоксіетокси)етил]морфолін-2-іл]метил]аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 213A

4-((4-(2-(2-метоксіетокси)етил)морфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 2-(2'-метоксіетокси)етилброміду замість метилйодиду в Прикладі 134В.

ПРИКЛАД 213В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[[4-[2-(2-метоксіетокси)етил]морфолін-2-іл]метил]аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 213А замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹Н ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 12,98 (с, 1Н), 9,26 (д, 1Н), 8,87 (т, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,32 (дд, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 7,66 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,91 (д, 1Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,54 (д, 1Н), 6,48 (м, 1Н), 3,96-3,86 (м, 2Н), 3,72 (дд, 1Н), 3,67-3,61 (м, 4Н), 3,51 (т, 2Н), 3,48-3,38 (м, 2Н), 3,28 (с, 3Н), 3,07 (м, 4Н), 2,95 (д, 1Н), 2,77 (с, 2Н), 2,70 (м, 1Н), 2,60 (т, 2Н), 2,30-2,05 (м, 8Н), 1,97 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 214

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)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 214А

4-((4-(ціанометил)морфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 2-бромацетонітрилу замість метилйодиду в Прикладі 134В.

ПРИКЛАД 214В

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)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 214А замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹Н ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,01 (с, 1Н), 9,26 (д, 1Н), 8,86 (т, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,35 (дд, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 7,66 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,94 (д, 1Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,54 (д, 1Н), 6,48 (м, 1Н), 3,93 (м, 1Н), 3,87 (д, 1Н), 3,77 (с, 2Н), 3,65 (дт, 1Н), 3,51-3,40 (м, 2Н), 3,07 (м, 4Н), 2,87 (д, 1Н), 2,77 (с, 2Н), 2,60 (д, 1Н), 2,50 (м, 1Н), 2,38 (т, 1Н), 2,26 (м, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 215

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 215А

4-((4-(2-(диметиламіно)ацетил)морфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання гідрохлориду 2-диметиламіноацетилхлориду замість метилйодиду в Прикладі 134В.

ПРИКЛАД 215В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 215А замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹Н ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,00 (с, 1Н), 9,27 (д, 1Н), 8,87 (шир. с, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,34 (дд, 1Н), 8,10 (дд, 1Н), 7,66 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,94 (дд, 1Н), 6,75 (д, 1Н), 6,54 (с, 1Н), 6,48 (с, 1Н), 4,55 (дд, 1Н), 4,20 (дд, 1Н), 3,95-3,76 (м, 2Н), 3,60-3,40 (м, 3Н), 3,32 (дд, 1Н), 3,25-3,12 (м, 2Н), 3,07 (м, 4Н), 2,80 (м, 1Н), 2,77 (с, 2Н), 2,26 (с, 6Н), 2,23 (с, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 216

2-([4-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл)сульфамойл]-2-нітрофеніл)аміно]метил)морфолін-4-іл)уксусная кислота

ПРИКЛАД 216А

трет-бутил 2-(2-((2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)метил)морфоліно)ацетат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання трет-бутил 2-бромацетату замість метилйодиду в Прикладі 134В.

ПРИКЛАД 216В

трет-бутил 2-(2-((4-(N-(2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)сульфамойл)-2-нітрофеніламіно)метил)морфоліно)ацетат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 216А замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D.

ПРИКЛАД 216С

2-([4-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл)сульфамойл]-2-нітрофеніл)аміно]метил)морфолін-4-іл)уксусная кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом обробки сполуки Прикладу 216В 50 % розчином трифтороцтової кислоти в дихлорметані. ¹Н ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 12,97 (с, 1Н),

9,26 (д, 1H), 8,87 (т, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,30 (дд, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,69 (т, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,08 (д, 2H), 6,88 (д, 1H), 6,76 (дд, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,47 (м, 1H), 4,05-4,00 (м, 1H), 3,91 (д, 1H), 3,79 (дт, 1H), 3,50 (с, 2H), 3,45 (м, 2H), 3,13 (д, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,88 (д, 1H), 2,78 (с, 2H), 2,57 (дт, 1H), 2,43 (т, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

5 ПРИКЛАД 217

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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 217A

10 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 134A замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату і використання 3-оксетанону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду в Прикладі 1A.

ПРИКЛАД 217B

15 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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 217A замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,00 (с, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,87 (т, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,94 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 4,64 (м, 4H), 3,93 (м, 1H), 3,89 (д, 1H), 3,68 (дт, 1H), 3,53-3,35 (м, 3H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,72 (д, 1H), 2,44 (д, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,85 (т, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 218

25 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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 218A

4-((4-циклопропілморфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

30 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 134A замість сполуки Прикладу 173A у Прикладі 173B.

ПРИКЛАД 218B

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

35 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 218A замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,00 (с, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,88 (т, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,94 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 3,88 (д, 1H), 3,84-3,81 (м, 1H), 3,59 (дт, 1H), 3,50-3,40 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,93 (д, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,69 (д, 1H), 2,34 (дт, 1H), 2,26 (м, 40 2H), 2,21 (т, 1H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,58 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H), 0,45-0,39 (м, 4H).

ПРИКЛАД 219

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-(метилсульфоніл)-6-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

45 ПРИКЛАД 219A

5-(метилтіо)-6-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Суміш сполуки Прикладу 36B (0,1 г) і метантіолату натрію (0,04 г) в N, N-диметилформаміді (2 мл) нагрівали при 80°C протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш розподіляли між водою й етилацетатом. Органічний шар відділяли й водний шар екстрагували додатковою кількістю етилацетату три рази. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 10-50 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 219B

55 5-(метилсульфоніл)-6-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Суміш сполуки Прикладу 219A (0,15 г) і 75 % мета-хлорпероксибензойної кислоти (0,217 г) у хлороформі (4 мл) перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш потім розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар відділяли й водний шар екстрагували додатковою кількістю етилацетату три рази. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 219C

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-(метилсульфоніл)-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 219В замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,65 (с, 1Н), 8,81 (с, 1Н), 8,55 (д, 1Н), 8,01 (д, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 7,49-7,50 (м, 2Н), 7,37 (д, 2Н), 7,05 (д, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,38 (дд, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 4,36 (д, 2Н), 3,88 (дд, 2Н), 3,13 (с, 4Н), 2,95 (с, 2Н), 2,36-2,38 (м, 2Н), 2,03-2,16 (м, 4Н), 1,97 (с, 3Н), 1,66-1,69 (м, 2Н), 1,38-1,402 (м, 4Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 220

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-([трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 220А

4-([4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід
До розчину сполуки Прикладу 37С (0,500 г) у тетрагідрофурані (5 мл) додавали гідрид натрію (0,596 г). Додавали додаткову кількість тетрагідрофурану (25 мл) і суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім додавали 4-фтор-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (1,145 г) у вигляді розчину в тетрагідрофурані (5 мл). Після перемішування протягом 2 годин реакційну суміш розподіляли між 1н водним розчином НСІ (50 мл) і дихлорметаном (200 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Отримана тверда речовина хроматографували на силікагелі (Reveleris 80 г) і елюювання з використанням градієнта 0,5 % до 7,5 % метанолу/дихлорметан протягом 30 хвилин (швидкість потоку = 40 мл/хв) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 220В

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-([трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1Е і використання сполуки Прикладу 220А замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,66 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 8,35-8,22 (м, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,49 (д, 4Н), 7,35 (д, 2Н), 7,05 (д, 2Н), 6,68 (с, 1Н), 6,38 (с, 1Н), 6,21 (с, 1Н), 4,42 (д, 2Н), 3,76 (с, 2Н), 3,59 (с, 2Н), 3,10 (с, 6Н), 2,15 (с, 6Н), 2,02-1,74 (м, 6Н), 1,40 (с, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 221

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-метилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 221А

4-([4-метилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]-3-нітробензолсульфонамід
Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (4-метилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 221В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-метилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 221А замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,69 (с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 8,04-8,06 (м, 2Н), 7,50-7,53 (м, 3Н), 7,41 (д, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,04 (д, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,40 (дд, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 4,00 (с, 2Н), 3,63-3,67 (м, 2Н), 3,53-3,58 (м, 2Н), 3,09 (с, 4Н), 2,82 (с, 2Н), 2,27 (с, 2Н), 2,15 (с, 2Н), 1,58-1,63 (м, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 1,30-1,34 (м, 2Н), 1,09 (с, 3Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 222

етил 4-(4-([4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензоїл)сульфамоїл)-2-нітрофеніл)піперазин-1-карбоксилат

ПРИКЛАД 222А

етил 4-(2-нітро-4-сульфамоїлфеніл)піперазин-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання етилпіперазин-1-карбоксилату замість 1-(тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 222В

етил 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоіл]сульфамойл]-2-нітрофеніл)піперазин-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 222A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,52 (шир. с, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,43 (т, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,23 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,94 (д, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,29 (м, 2H), 4,07 (кв., 2H), 3,47 (м, 4H), 3,17 (д, 2H), 3,00 (м, 8H), 2,73 (с, 2H), 2,18 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,20 (т, 3H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 223

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-іл]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 223A

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 4-(піперидин-4-іл)морфоліну замість 1-(тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 223B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-іл]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 223A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,53 (шир. с, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,43 (т, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,26 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,91 (д, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,29 (м, 2H), 5,76 (с, 1H), 3,57 (м, 4H), 3,20 (м, 2H), 3,01 (м, 4H), 2,80 (т, 2H), 2,73 (с, 2H), 2,47 (м, 4H), 2,32 (м, 1H), 2,18 (м, 6H), 1,96 (м, 3H), 1,82 (м, 2H), 1,44 (м, 4H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 224

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[(3R)-1-(оксетан-3-іл)піролідин-3-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 224A

(R)-трет-бутил 1-(оксетан-3-іл)піролідин-3-ілкарбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (R)-трет-бутилпіролідин-3-ілкарбамату замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату й використання 3-оксетанону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду в Прикладі 1A.

ПРИКЛАД 224B

(R)-1-(оксетан-3-іл)піролідин-3-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 224A замість (S)-1-трет-бутил 2-метил 4,4-дифторпіролідин-1,2-дикарбоксилату в Прикладі 168A.

ПРИКЛАД 224C

(R)-3-нітро-4-(1-(оксетан-3-іл)піролідин-3-іламіно)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 4-фтор-3-нітробензолсульфонаміду замість 4-хлор-3-нітробензолсульфонаміду й використання сполуки Прикладу 224B замість дигідрохлориду 4-метилпіперазин-1-аміну в Прикладі 6A.

ПРИКЛАД 224D

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[(3R)-1-(оксетан-3-іл)піролідин-3-іл]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 224C замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (400 МГц, піридин-d₅) δ 13,03 (с, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,36 (дд, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,86 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (дд, 1H), 4,67 (м, 4H), 3,58 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (м, 2H), 2,68 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,28 (м, 4H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (м, 2H), 1,67 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 225

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-[(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідин-3-іл]аміно}-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 225A

(R)-4-(1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідин-3-іламіно)-3-

(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

До сполуки Прикладу 207A (0,217 г) і 4-фтор-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонаміду (0,281 г) у тетрагідрофурані (5 мл) додавали

діізопропілетиламін (0,559 мл) і реакційну суміш залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години й потім нагрівали до 50 °C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували, залишок завантажували на силікагель (Reveleris 40 г) і елюювали з використанням градієнта 0,75 % метанолу/дихлорметан до 7,5 % метанолу/дихлорметан з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 225В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідин-3-іл]аміно}-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 225A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 11,52-11,23 (м, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,10-6,97 (м, 4H), 6,67 (д, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,60 (дд, 4H), 4,20 (с, 1H), 3,11-2,63 (м, 12H), 2,19 (д, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,58 (с, 1H), 1,40 (д, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 226

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(1-іопропілпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 226А

трет-бутил 4-(4-(N-(2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)сульфамойл)-2-нітрофеніламіно)піперидин-1-карбоксилат

До розчину сполуки Прикладу 82 (800 мг) і трет-бутил 4-амінопіперидин-1-карбоксилату (203 мг) у діоксані (10 мл) додавали основу Хуніга (1 мл). Суміш перемішували при 120°C протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом (200 мл) і промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Після фільтрування й випарювання розчинника залишок завантажували на картридж із силікагелем і елюювали сумішшю 3 % метанолу в дихлорметані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 226В

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-(піперидин-4-іламіно)фенілсульфоніл)бензамід

До розчину сполуки Прикладу 226А (902 мг) у дихлорметані (10 мл) додавали трифтороцтову кислоту (5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш концентрували в умовах вакууму й концентрували разом з дихлорметаном два рази з одержанням неочищеного продукту, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

ПРИКЛАД 226С

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(1-іопропілпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

До розчину сполуки Прикладу 226В (79 мг) у тетрагідрофурані (3 мл) і оцтовій кислоті (1 мл) додавали ацетон (54 мг) і МР-ціаноборогідрид (150 мг, 2,25 ммоль/г). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш фільтрували. Фільтрат концентрували й залишок завантажували на картридж із силікагелем і елюювали за допомогою 5 до 10 % 7N NH₃ у метанолі в дихлорметані з одержанням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12,09 (с, 1H), 8,34 (м, 1H), 7,93 (м, 2H), 7,66 (м, 4H), 7,35 (д, 2H), 7,06 (д, 2H), 6,89 (м, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,59 (дд, 1H), 6,50 (д, 1H), 3,11 (м, 6H), 2,73 (м, 4H), 2,26 (м, 9H), 1,97 (с, 3H), 1,40 (т, 2H), 1,23 (с, 8H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 227

N-[(4-{[(1-трет-бутилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 227А

1-трет-бутилпіперидин-4-амін

До розчину 1-трет-бутилпіперидин-4-ону (5,0 г) у метанолі (100 мл) і воді (10 мл) додавали форміат амонію (20,3 г) і 0,5 г Pd/C (10 %). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш фільтрували й фільтрат концентрували в умовах вакууму й залишок розбавляли етилацетатом (500 мл) і промивали водою й насиченим сольовим розчином. Після сушіння над Na₂SO₄ і фільтрування розчинник випарювали в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 227В

4-(1-трет-бутилпіперидин-4-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

До суміші 4-фтор-3-нітробензолсульфонаміду (2,2 г) і сполуки Прикладу 227A (1,56 г) у тетрагідрофурані (20 мл) додавали основу Хуніга (6 мл). Суміш перемішували протягом 3 днів. Суміш розбавляли етилацетатом (300 мл) і водою (100 мл) і перемішували аж до зникнення твердої речовини в розчині. Шари розділяли й органічну фазу промивали водою й насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Об'єднані водні шари екстрагували знову етилацетатом і об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 . Після фільтрування розчинник випарювали з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 227C

N-({4-[(1-трет-бутилпіперидин-4-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 227B замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,51 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,04 (м, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,34 (м, 3H), 7,05 (д, 2H), 6,93 (дд, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,28 (м, 1H), 3,04 (м, 6H), 2,73 (с, 3H), 2,25 (м, 9H), 1,95 (с, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,32 (м, 9H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 228

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

ПРИКЛАД 228A

трет-бутил 3-((2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання трет-бутил 3-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 228B

3-нітро-4-(піперидин-3-ілметиламіно)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 228A замість сполуки Прикладу 113A у Прикладі 134A.

ПРИКЛАД 228C

4-((1-(2-метоксіетил)піперидин-3-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 228B замість сполуки Прикладу 134A і використання 2-метоксіетилброміду замість метилйодиду в Прикладі 134B.

ПРИКЛАД 228D

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

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 228C замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ^1H ЯМР (500 МГц, піридин- d_5 , 90 °C) δ 12,40 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,20 (м, 2H), 7,95 (шир. с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 3,65-3,50 (м, 5H), 3,20 (с, 3H), 3,04 (м, 5H), 2,81 (с, 3H), 2,74 (м, 1H), 2,24 (м, 7H), 2,06 (с, 2H), 2,00 (с, 2H), 1,75 (м, 1H), 1,57 (м, 2H), 1,42 (т, 2H), 1,15 (м, 1H), 0,95 (с, 6H).

ПРИКЛАД 229

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-(ціанометил)піперидин-3-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 229A

4-((1-(ціанометил)піперидин-3-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 228B замість сполуки Прикладу 134A і використання 2-бромацетонітрилу замість метилйодиду в Прикладі 134B.

ПРИКЛАД 229B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1-(ціанометил)піперидин-3-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 229A замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ^1H ЯМР (500 МГц, піридин- d_5) δ 13,06 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,08 (м, 3H), 6,99 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,51 (м, 2H), 3,78 (м, 2H), 3,43 (д, 1H), 3,13 (м, 1H), 3,04 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,71-2,65 (м, 3H), 2,52 (м, 1H), 2,25 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,84 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,50 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,07-0,99 (м, 1H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 230

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((4-([4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)метокси]-3-([трифторметил]сульфоніл)феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

5 ПРИКЛАД 230A

4-((4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)метокси)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

До розчину (4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)метанолу (0,315 г) у тетрагідрофурані (5 мл) додавали гідрид натрію (0,342 г). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали 4-фтор-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (0,658 г) у вигляді розчину в тетрагідрофурані (2 мл) з наступним додаванням додаткової кількості тетрагідрофурану (5 мл). Після перемішування протягом 1 години реакційну суміш виливали в дихлорметан (50 мл) і воду (25 мл) і рН водного шару доводили до 8. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Отримане масло хроматографували на силікагелі (Reveleris 40 г) і елюювання з використанням градієнта 1,0 % до 10 % 7н NH₃ у метанолі/дихлорметані протягом 15 хвилин (швидкість потоку = 30 мл/хв) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 230B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((4-([4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)метокси]-3-([трифторметил]сульфоніл)феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 230A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,63-11,57 (м, 1H), 8,40-8,36 (м, 1H), 8,28-8,17 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,50-7,32 (м, 5H), 7,05 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,68-6,61 (м, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 4,55-4,40 (м, 2H), 3,06 (с, 8H), 2,79 (с, 4H), 2,06 (д, 13H), 1,39 (с, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 231

N-[(5-хлор-6-((3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідин-3-іл)аміно)піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 231A

(R)-5-хлор-6-(1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідин-3-іламіно)піридин-3-сульфонамід

До сполуки Прикладу 207A (0,051 г) і сполуки Прикладу 40A (0,049 г) у діоксані (5 мл) додавали діізопропілетиламін (0,131 мл) і реакційну суміш нагрівали до 75 °C протягом 1 години, потім при 85 °C протягом 2 днів. Реакційну суміш концентрували, завантажували на силікагель (Reveleris 12 г) і елюювали з використанням градієнта 0,75 % метанолу/дихлорметан до 7,5 % метанолу/дихлорметан з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 231B

N-[(5-хлор-6-((3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідин-3-іл)аміно)піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 231A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,71 (с, 1H), 11,44-11,11 (м, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,52 (дд, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (д, 1H), 6,42 (дд, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,77-4,39 (м, 5H), 3,19-2,63 (м, 11H), 2,19 (с, 7H), 1,91 (д, 3H), 1,38 (с, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 232

трет-бутил 4-([4-([4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл)-2-нітрофеніл)аміно)піперазин-1-карбоксилат

ПРИКЛАД 232A

трет-бутил 4-нітрозопіперазин-1-карбоксилат

В 500-мл круглодонній колбі 6 н водний розчин HCl (30 мл) охолоджували до -10 °C і додавали трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат (10 г). Повільно додавали нітрит натрію (4,5 г), розчинений в 35 мл води. NaOH (10 г в 20 мл води) використовували для нейтралізації розчину. Дихлорметан (3 × 50 мл) використовували для екстрагування продукту. Після сушіння над Na₂SO₄ і фільтрування розчин концентрували. Неочищений продукт вносили в колонку із силікагелем (Analox, SF65-400 г,) і очищали з використанням для елюювання 0-30 % етилацетату в гексані.

ПРИКЛАД 232B

трет-бутил 4-амінопіперазин-1-карбоксилат

В 100-мл круглодонну колбу додавали сполуку Прикладу 232A (0,15 г) і цинк (1 г) у воді/метанолі (1:1, 10 мл) з одержанням суспензії. Суміш охолоджували до 0 °С. Повільно додавали 12 н водний розчин HCl (2 мл) і суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин. 2н водний розчин NaOH використовували для доведення суміші до лужного значення pH. Суміш

5 фільтрували й екстрагували простим ефіром (3 × 30 мл). Після сушіння над Na₂SO₄, фільтрування й концентрування, неочищений продукт вносили в колонку із силікагелем (Analogix, SF15-12g) і очищали з використанням для елюювання 0-25 % етилацетату в гексані.

ПРИКЛАД 232C

трет-бутил 4-(2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)піперазин-1-карбоксилат

10 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 232B замість 1-(тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 232D

трет-бутил 4-[(4-[(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл)-2-нітрофеніл]аміно]піперазин-1-

15 карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 232C замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,47 (шир. с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,36 (м, 4H), 7,23 (м, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,27 (м, 2H), 2,99 (м, 5H), 2,76 (м, 6H), 2,19 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,41 (м, 11H), 1,24 (м, 4H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 233

4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({3-(пентафтор-лямбда~6~-сульфаніл)-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

25 ПРИКЛАД 233A

пентафторид 2-(5-бром-2-нітрофеніл)сірки

До розчину пентафториду 3-бромфенілсірки (2,18 г) у концентрованій H₂SO₄ (5 мл) додавали KNO₃ (780 мг). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли діетиловим ефіром (100 мл) і промивали водою й насиченим сольовим розчином. Після сушіння над Na₂SO₄

30 і фільтрування розчинник випарювали в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 233B

пентафторид 2-(5-бром-2-амінофеніл)сірки

35 Сполуку Прикладу 233A (6,4 г) і тетрагідрофуран (300 мл) додавали до Ra-Ni, (12,80 г) в 50-мл посудині високого тиску й суміш перемішували протягом 2 годин при 30 ф/дюйм² (2,109 кг/см²) і кімнатній температурі. Суміш фільтрували через нейлонову мембрану й фільтрат концентрували в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 233C

4-бром-2-пентафторсульфаніл-N-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)анілін

40 До розчину сполуки Прикладу 233B (4,4 г) у метанолі (50 мл) додавали тетрагідро-2H-піран-4-карбальдегід (1,68 г) і декаборан (1,1 г). Суміш перемішували й реакцію відслідковували методом тонкошарової хроматографії. До перемішуваної суміші додавали додаткову кількість тетрагідро-2H-піран-4-карбальдегіду (500 мг) для доведення реакції до завершення. Реакційну суміш концентрували в умовах вакууму й додавали етилацетат (500 мл) і насичений сольовий розчин (200 мл). Органічну фазу сушили над Na₂SO₄. Фільтрування й випарювання розчинника й флеш-хроматографія (20 % етилацетату в гексані) давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 233D

4-тіоацетокси-2-пентафторсульфаніл-N-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)анілін

50 До розчину сполуки Прикладу 233C (456 мг) і етантіоату калію (197 мг) у діоксані (4 мл) додавали тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (27 мг) і Xantphos (33 мг) з наступним додаванням N, N-діізопропілетиламіну (0,5 мл). Суміш продували аргоном, герметично закривали й перемішували в умовах мікрохвильового опромінення протягом 60 хвилин при 120°C. Суміш розчиняли в етилацетаті (300 мл) і воді (100 мл). Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Фільтрування й випарювання розчинника з наступною флеш-хроматографією (20 % етилацетату в гексані) давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 233E

3-пентафторсульфаніл-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]фенілсульфонамід

60 N-хлорсукцинімід (527 мг) додавали до суміші 2н водного розчину HCl (1,5 мл) і ацетонітрилу (12 мл) і потім охолоджували до 0°C. До суміші додавали розчин сполуки Прикладу 233D (386 мг) в ацетонітрилі (3 мл), і потім суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин і потім розбавляли етилацетатом (300 мл) і промивали насиченим сольовим розчином і

сушили над Na_2SO_4 . Після фільтрування й випарювання розчинника залишок розчиняли в ізопропіловому спирті (20 мл) і охолоджували до 0°C при перемішуванні. Потім до суміші додавали гідроксид амонію (конц. 10 мл). Після перемішування протягом 2 годин суміш концентрували в умовах вакууму й залишок додавали в етилацетат (400 мл) і воду (150 мл).

5 Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Після фільтрування й випарювання розчинника залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (20 % етилацетату в дихлорметані) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 233F

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({3-(пентафтор-лямбда~6~-сульфаніл)-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 233E замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,71 (с, 1H), 11,33 (м, 1H), 8,12 (м, 2H), 7,72 (д, 1H), 7,54 (м, 3H), 7,33 (м, 2H), 7,02 (м, 3H), 6,67 (м, 2H), 6,42 (м, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,82 (м, 2H), 3,21 (м, 4H), 3,05 (м, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,21 (м, 8H), 1,97 (м, 3H), 1,29 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 234

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 234A

4-вінілтетрагідро-2H-піран-4-ол

Дигідро-2H-піран-4(3H)-он (8,01 г) у безводному етиловому ефірі (50 мл) обробляли за допомогою 1,0 М вінілмагнійброміду (104 мл) протягом 20 хвилин при 0°C . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили насиченим розчином NH_4Cl і органічний шар відділяли. Водний шар екстрагували додатковою кількістю етилового ефіру три рази. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили, фільтрували й концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 20 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 234B

4-метокси-4-вінілтетрагідро-2H-піран

До розчину сполуки Прикладу 234A (9,4 г) у тетрагідрофурані (150 мл) додавали 60 % гідрид натрію (5,28 г) при 0°C по порціях. Після завершення додавання розчин нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом трьох годин. Після охолодження до отриманої суспензії повільно додавали диметилсульфат (8,41 мл). Розчин нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури й гідролізували охолодженим насиченим водним розчином NH_4Cl . Суміш екстрагували діетиловим ефіром декілька раз, потім об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували й концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 1-10 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 234C

4-метокситетрагідро-2H-піран-4-карбальдегід

Сполуку Прикладу 234B (4,3 г) у тетрагідрофурані (200 мл) і воді (67 мл) обробляли 4 % розчином тетроксиду осмію у воді (9,24 мл). До цього розчину додавали періодат калію (13,91 г) по порціях протягом 2 годин. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До суміші додавали воду з наступним екстрагуванням декілька раз діетиловим ефіром. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували й концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 5-20 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 234D

(4-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метанол

Сполуку Прикладу 234C (1,8 г) в 2-пропанолі (28 мл) і воді (7 мл) охолоджували до 0°C . До цього розчину додавали борогідрид натрію (0,709 г). Розчин перемішували й давали нагрітися до кімнатної температури протягом 3 годин. Реакцію гасили ацетоном і перемішували ще протягом 1 години. Прозору рідину відділяли від твердої речовини шляхом декантування. Додаткову кількість етилацетату використовували для промивання твердої речовини й суміш декантували. Об'єднані органічні розчини концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 1:1 етилацетат:гексан, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 234Е

4-((4-метокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 234D замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24А.

5 ПРИКЛАД 234F

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(4-метокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси}-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

10 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 234Е замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,68 (с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 8,04-8,07 (м, 2Н), 7,50-7,53 (м, 3Н), 7,45 (д, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,05 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,40 (дд, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 4,21 (с, 2Н), 3,65-3,67 (м, 2Н), 3,53-3,56 (м, 2Н), 3,19 (с, 3Н), 3,10 (с, 4Н), 2,86 (с, 2Н), 2,30 (с, 4Н), 2,15 (с, 2Н), 1,96 (с, 2Н), 1,61-1,74 (м, 4Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

15 ПРИКЛАД 235

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідін-3-іл}окси}-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 235А

20 (R)-трет-бутил 3-(2-нітро-4-сульфамойлфенокси)піролідін-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (R)-трет-бутил 3-гідроксипіролідін-1-карбоксилату замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанол у Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 235В

25 (R)-трет-бутил 3-(4-(N-(2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)сульфамойл)-2-нітрофенокси)піролідін-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 235А замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G.

30 ПРИКЛАД 235С

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідін-3-іл}окси}-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

35 До розчину сполуки Прикладу 235В (0,230 г) у дихлорметані (3 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,377 мл). Після перемішування протягом 4 годин реакційну суміш концентрували, потім розчиняли в дихлорметані (3 мл) і обробляли 1, 2ооном (0,028 г) з наступною обробкою триацетоксиборогідридом натрію (0,078 г). Після перемішування протягом 4 годин реакцію гасили додаванням насиченого водного розчину NaHCO₃ і дихлорметану (5 мл). Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (250 мл) і додавали насичений водний розчин NaHCO₃ (100 мл).
40 Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Розтирання в порошок з ацетонітрилом давало вказану в заголовку сполуку. ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,67 (с, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 8,03 (с, 2Н), 7,52 (д, 3Н), 7,35 (д, 3Н), 7,04 (д, 2Н), 6,75-6,60 (м, 1Н), 6,40 (с, 1Н), 6,20 (с, 1Н), 5,17-5,06 (м, 1Н), 4,60 (д, 4Н), 2,98 (д, 12Н), 2,37-2,02 (м, 6Н), 1,96 (с, 3Н), 1,39 (с, 2Н),
45 0,93 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 236

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-нітро-4-{{4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл}аміно}феніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

50 ПРИКЛАД 236А

2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-(піперазин-1-іламіно)фенілсульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 232D замість сполуки Прикладу 1А у Прикладі 1В.

55 ПРИКЛАД 236В

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-нітро-4-{{4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл}аміно}феніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

60 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 236А замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату й використання оксетан-3-ону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду в Прикладі 1А. ¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,67 (шир. с, 1Н), 9,20 (с, 1Н), 8,53 (д, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,83 (дд, 1Н), 7,53 (м, 4Н), 7,34 (д, 2Н),

7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,55 (т, 2H), 4,44 (т, 2H), 3,47 (м, 1H), 3,06 (м, 4H), 2,88 (м, 4H), 2,74 (м, 4H), 2,09 (м, 11H), 1,38 (т, 2H), 0,91 (с, 6H).

ПРИКЛАД 237

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-((4-тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперазин-1-іл)аміно)феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 236A замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату і використання дигідро-2H-піран-4(3H)-ону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду в Прикладі 1A. ¹H ЯМР (400 МГц, піридин-d₅) δ 13,05 (шир. с, 1H), 9,27 (д, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,44 (м, 2H), 8,12 (д, 1H), 7,68 (м, 3H), 7,44 (м, 2H), 7,06 (м, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,51 (м, 2H), 4,02 (м, 2H), 3,31 (м, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,91 (м, 5H), 2,76 (с, 2H), 2,38 (м, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,39 (м, 7H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 238

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((3R)-тетрагідрофуран-3-іламіно)феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 238A

(R)-3-нітро-4-(тетрагідрофуран-3-іламіно)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (R)-тетрагідрофуран-3-аміну замість дигідрохлориду 4-метилпіперазин-1-аміну в Прикладі 6A.

ПРИКЛАД 238B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((3R)-тетрагідрофуран-3-іламіно)феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 238A замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,59 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,19 (м, 2H), 7,97 (д, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,05 (м, 2H), 6,96 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,33 (м, 1H), 6,22 (д, 1H), 4,31 (м, 1H), 3,92 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,04 (м, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,33 (м, 1H), 2,18 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 239

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 239A

трет-бутил (4,4-дифторциклогексил)метилкарбамат

Трет-бутил (4-оксоциклогексил)метилкарбамат (5 г) і трифторид діетиламіносірки (7,45 г) перемішували в дихлорметані (100 мл) протягом 24 годин. Суміш гасили за допомогою pH 7 буфера (100 мл) і виливали в простий ефір (400 мл). Отриманий розчин розділяли й органічний шар промивали два рази водою й один раз насиченим сольовим розчином і потім концентрували з одержанням неочищеного продукту й фторолефінового побічного продукту в співвідношенні 3:2. Неочищену речовину брали для поглинання в тетрагідрофуран (70 мл) і воду (30 мл) і додавали N-метилморфолін-N-оксид (1,75 г) і OsO₄ (2,5 % мас. розчин у трет-бутанолі) і суміш перемішували протягом 24 годин. Потім додавали Na₂S₂O₃ (10 г) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Суміш потім розбавляли простим ефіром (300 мл) і отриманий розчин відділяли й промивали два рази водою й один раз насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 5-10 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 239B

(4,4-дифторциклогексил)метанамін

Розчин сполуки Прикладу 239A (3 г) у дихлорметані (35 мл), трифтороцтовій кислоті (15 мл) і триетилсилані (1 мл) перемішували протягом 2 годин. Розчин концентрували, потім концентрували з толуолу й залишали в умовах високого вакууму протягом 24 годин. Здійснювали поглинання цієї напівтвердої речовини в простий ефір/гексан і фільтрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі трифтороцтової кислоти.

ПРИКЛАД 239C

4-((4,4-дифторциклогексил)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 239B замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 239D

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 239C замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12,40 (с, 1H), 11,61 (шир. с, 1H), 8,53 (м, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,32 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 7,00 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,32 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 3,37 (м, 4H), 3,06 (м, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,18 (м, 4H), 1,97 (м, 4H), 1,81 (м, 4H), 1,38 (м, 2H), 1,20 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 240

N-({4-[(1-трет-бутилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 240A

4-(1-трет-бутилпіперидин-4-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

До суміші 4-фтор-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонаміду (307 мг) і сполуки Прикладу 227A (156 мг) у тетрагідрофурані (4 мл) додавали основу Хуніга (1 мл). Суміш перемішували протягом 3 днів. Суміш розбавляли етилацетатом (300 мл) і водою (100 мл) і перемішували аж до зникнення твердої речовини в розчині. Шари розділяли й органічну фазу промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Після фільтрування об'єднані водні шари екстрагували знову етилацетатом і об'єднану органічну фазу сушили над Na₂SO₄. Після фільтрування розчинник випарювали з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 240B

N-({4-[(1-трет-бутилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 240A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,53 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,55 (д, 2H), 7,44 (д, 1H), 7,33 (м, 3H), 7,05 (д, 2H), 6,92 (м, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,43 (м, 1H), 6,29 (д, 2H), 3,79 (м, 1H), 3,05 (м, 6H), 2,73 (с, 3H), 2,19 (м, 8H), 1,96 (с, 3H), 1,27 (м, 12H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 241

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-оксетан-3-іл)морфолін-2-іл]метил}аміно)-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 241A

трет-бутил 2-((4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання трет-бутил 2-(амінометил)морфолін-4-карбоксилату замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну і використання 4-фтор-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонаміду замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонаміду в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 241B

трет-бутил 2-((4-(N-(2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)сульфамойл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 241A замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G.

ПРИКЛАД 241C

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(4-(морфолін-2-ілметиламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)феніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 241B замість сполуки Прикладу 1A у Прикладі 1B.

ПРИКЛАД 241D

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-оксетан-3-іл)морфолін-2-іл]метил}аміно)-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 241C замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату і використання оксетан-3-ону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду в Прикладі 1A. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,41 (м, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,54 (т, 2H), 4,43 (м,

2H), 3,85 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,52 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,39 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (шир. с, 2H), 2,69 (д, 1H), 2,56 (д, 1H), 2,21 (шир. с, 4H), 2,15 (т, 2H), 1,94 (м, 3H), 1,76 (т, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 242

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

ПРИКЛАД 242A

5-хлор-6-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)піридин-3-сульфонамід

10 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 40A замість 3днітробензолсульфонаміду в Прикладі 138D.

ПРИКЛАД 242B

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

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 242A замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,71 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,51-7,53 (м, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,33-7,35 (м, 2H), 7,03-7,05 (м, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,42 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,77 (д, 1H), 3,69-3,71 (м, 3H), 3,48-3,53 (м, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,14-2,20 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,65-1,76 (м, 4H), 1,38 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 243

25 N-[(5-хлор-6-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[(2-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 243A

5-хлор-6-(1-циклопропілпіперидин-4-іламіно)піридин-3-сульфонамід

30 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 40A замість 4-хлор-3-нітробензолсульфонаміду, використання 1-циклопропілпіперидин-4-аміну замість дигідрохлориду 4-метилпіперазин-1-аміну й використання основи Хуніга замість N¹,N¹,N²,N²-тетраметилетан-1,2-діаміну в Прикладі 6A.

ПРИКЛАД 243B

35 N-[(5-хлор-6-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[(2-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 243A замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,03 (д, 2H), 6,97 (шир. д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,16 (д, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,03 (шир. м, 6H), 2,73 (с, 2H), 2,42 (шир. м, 2H), 2,18 (шир. м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,80 (м, 3H), 1,62 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,91 (с, 6H), 0,47 (м, 2H), 0,40 (шир. м, 2H).

ПРИКЛАД 244

45 N-[(5-хлор-6-[(2S)-4-(ціанометил)морфолін-2-іл]метокси)піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[(2-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 244A

(S)-трет-бутил 2-((3-хлор-5-сульфамоїлпіридин-2-ілокси)метил)морфолін-4-карбоксилат

50 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (S)-трет-бутил 2-(гідроксиметил)-морфолін-4-карбоксилату замість тетрагідро-2H-піран-4-іл-метанолу й використання сполуки Прикладу 40A замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонаміду в Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 244B

(S)-5-хлор-6-(морфолін-2-ілметокси)піридин-3-сульфонамід

55 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 244A замість сполуки Прикладу 113A у Прикладі 134A.

ПРИКЛАД 244C

(S)-5-хлор-6-((4-(ціанометил)морфолін-2-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

60 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 244B замість сполуки Прикладу 134A і використання 2-бромацетонітрилу замість метилйодиду в Прикладі 134B.

ПРИКЛАД 244D

N-[(5-хлор-6-[(2S)-4-(ціанометил)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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 244C замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 12,99 (с, 1H), 9,09 (д, 1H), 8,70 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 4,55 (дд, 1H), 4,43 (дд, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,85 (д, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,63 (дт, 1H), 3,06 (м, 4H), 2,91 (д, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,58 (д, 1H), 2,51-2,44 (м, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 245

N-[(5-хлор-6-[(2S)-4-(ціанометил)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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 245A

(S)-5-хлор-6-((4-(2-(диметиламіно)ацетил)морфолін-2-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 244B замість сполуки Прикладу 134A і використання гідрохлориду 2-(диметиламіно)ацетилхлориду замість метилйодиду в Прикладі 134B.

ПРИКЛАД 245B

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 245A замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,00 (с, 1H), 9,09 (д, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,11 (т, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,76 (с, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,85-4,46 (м, 3H), 4,45-3,87 (м, 3H), 3,50 (м, 1H), 3,37 (дд, 1H), 3,21 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,86 (т, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,27 (м, 8H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 246

N-[(5-хлор-6-[(2R)-4-(ціанометил)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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 246A

(R)-трет-бутил 2-((3-хлор-5-сульфамойлпіридин-2-ілокси)метил)морфолін-4-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (R)-трет-бутил 2-(гідроксиметил)-морфолін-4-карбоксилату замість тетрагідро-2H-піран-4-іл-метанолу й використання сполуки Прикладу 40A замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 246B

(R)-5-хлор-6-(морфолін-2-ілметокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 246A замість сполуки Прикладу 113A у Прикладі 134A.

ПРИКЛАД 246C

(R)-5-хлор-6-((4-(ціанометил)морфолін-2-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 246B замість сполуки Прикладу 134A і використання 2лбромацетонітрилу замість метилйодиду в Прикладі 134B.

ПРИКЛАД 246D

N-[(5-хлор-6-[(2R)-4-(ціанометил)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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 246C замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 12,99 (с, 1H), 9,09 (д, 1H), 8,70 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 4,55 (дд, 1H), 4,43 (дд, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,85 (д, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,63 (дт, 1H), 3,06 (м, 4H), 2,91 (д, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,58 (д, 1H), 2,51-2,44 (м, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 247

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 247A

(R)-5-хлор-6-((4-(2-(диметиламіно)ацетил)морфолін-2-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід
Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 246В замість сполуки Прикладу 134А і використання гідрохлориду 2-(диметиламіно)ацетилхлориду замість метилйодиду в Прикладі 134В.

5 ПРИКЛАД 247В

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 247А замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,00 (с, 1H), 9,09 (д, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,11 (т, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,76 (с, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,85-4,46 (м, 3H), 4,45-3,87 (м, 3H), 3,50 (м, 1H), 3,37 (дд, 1H), 3,21 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,86 (т, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,27 (м, 8H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

15 ПРИКЛАД 248

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 248А

20 5-бром-3-фтор-2-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)піридин

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 5-бром-2,3-дифторпіридина замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у використанні сполуки Прикладу 37С замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 248В

25 трет-бутил 5-фтор-6-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)піридин-3-ілкарбамат

Сполука Прикладу 248А (0,308 г), трет-бутилкарбамат (0,141 г), ацетат паладію(II) (0,011 г), Xantphos (0,043 г) і карбонат цезію (0,489 г) об'єднували з діоксаном (5,0 мл) в 20-мл посудині, оснащений магнітною мішалкою. Посудину продували азотом, закривали кришкою й перемішували при 100 °С протягом ночі. Додавали додаткову кількість ацетату паладію(II) (0,011 г), Xantphos (0,043 г) і трет-бутилкарбамату (0,141 г) і продовжували нагрівання при 100 °С протягом 8 годин. Охолоджену реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою й насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували й концентрували. Концентрат хроматографували на силікагелі з використанням 7-25 % етилацетату в гексані як елюенту.

35 ПРИКЛАД 248С

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 з одержанням SO₂-вмісного розчину. Окремо, сполуку Прикладу 248В (0,295 г) додавали до суміші 1,4-діоксана (3,2 мл) і концентрованої HCl (8 мл) при 0 °С. Після перемішування протягом 15 хвилин додавали по краплях розчин нітриту натрію (0,065 г) у воді (2 мл) і перемішування продовжували при 0 °С протягом 3 годин. До отриманого раніше SO₂-вмісного розчину послідовно додавали хлорид міді(II) (0,042 г) і потім свіжоотриманий розчин діазотованої речовини. Отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин і потім екстрагували етилацетатом (2×125 мл). Об'єднані екстракти сушили (MgSO₄), фільтрували й концентрували. Концентрат хроматографували на силікагелі з використанням 5 % етилацетату в гексані як елюенту.

ПРИКЛАД 248D

5-фтор-6-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Сполуку Прикладу 248С (0,08 г) в ізопропанолі (2 мл) при 0 °С обробляли гідроксидом амонію (1,697 мл), перемішували протягом ночі й потім концентрували досуха. Отриману тверду речовину суспендували у воді, фільтрували, промивали водою й сушили в умовах високого вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 248Е

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 248D замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,05 (с, 1H), 9,03 (д, 1H), 8,44 (дд, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,77 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,49 (дд, 1H), 4,55 (д, 2H), 3,80 (м, 4H), 3,08 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,88 (м, 4H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 250

N-((5-хлор-6-[3-гідрокси-2-(гідроксиметил)-2-метилпропокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 250А

5 5-хлор-6-((3-метилоксетан-3-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (3-метилоксетан-3-іл)метанолу замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу й використання сполуки Прикладу 40А замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 250В

10 N-((5-хлор-6-[3-гідрокси-2-(гідроксиметил)-2-метилпропокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 250А замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (500 МГц, піридин-*d*₅) δ 13,05 (с, 1Н), 9,22 (д, 1Н), 8,51 (д, 1Н), 8,42 (д, 1Н), 8,09 (д, 1Н), 7,66 (т, 2Н), 7,43-7,46 (м, 2Н), 7,04-7,09 (м, 2Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,45-6,54 (м, 2Н), 4,47 (с, 2Н), 3,81-3,84 (м, 2Н), 3,74 (д, 2Н), 3,03-3,11 (м, 4Н), 2,77 (с, 2Н), 2,26 (т, 2Н), 2,10-2,17 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 1,16 (с, 3Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 251

20 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)піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 251А

5-бром-6-((4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

25 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу й використання 5-бром-6-хлорпіридин-3-сульфонамід замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 251В

6-((4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

30 До суспензії 5-бром-6-((4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід (200 мг) і циклогексену (0,549 мл) в етилацетаті (10 мл) додавали 10 % паладій на вуглєці (57,6 мг). Суспензію перемішували протягом 60 хвилин при 120°C. Реакційну суміш фільтрували й концентрували. Продукт очищали обернено-фазовою флеш-хроматографією (С18, 150г, 10 %-100 % ацетонітрилу/Н₂О/трифтороцтова кислота 0,1 %).

ПРИКЛАД 251С

35 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)піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 251В замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (500 МГц, піридин-*d*₅) δ 13,06 (с, 1Н), 9,29 (д, 1Н), 8,50 (дд, 1Н), 8,41 (д, 1Н), 8,07 (д, 1Н), 7,66-7,70 (м, 1Н), 7,64 (д, 1Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,84 (д, 1Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,52 (д, 1Н), 6,49 (дд, 1Н), 4,50 (д, 2Н), 3,81-3,89 (м, 2Н), 3,70-3,81 (м, 2Н), 3,02-3,12 (м, 4Н), 2,77 (с, 2Н), 2,26 (т, 2Н), 2,10-2,18 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,77-1,94 (м, 4Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 252

45 4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((4-(1,3-дифторпропан-2-іл)морфолін-2-іл)метил)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 252А

трет-бутил (4-(1,3-дифторпропан-2-іл)морфолін-2-іл)метилкарбамат

50 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 1,3-дифторпропан-2-ону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегід і використання трет-бутилморфолін-2-ілметилкарбамату замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату в Прикладі 1А.

ПРИКЛАД 252В

(4-(1,3-дифторпропан-2-іл)морфолін-2-іл)метанамін

55 Розчин сполуки Прикладу 252А (538 мг) у діоксані (4 мл) обробляли розчином 4,0М НСІ у діоксані (1,8 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували в умовах вакууму й використовували без додаткового очищення.

ПРИКЛАД 252С

60 4-((4-(1,3-дифторпропан-2-іл)морфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 252В замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 252D

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-(1,3-дифторпропан-2-іл)морфолін-2-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 252C замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,64 (с, 1H), 8,59 (т, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,33 (д, 2H), 7,07 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,66 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,69 (т, 2H), 4,57 (т, 2H), 3,85 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,52 (м, 2H), 3,41 (м, 2H), 3,07 (шир. с, 4H), 2,91 (д, 1H), 2,74 (м, 3H), 2,59 (м, 1H), 2,43 (м, 1H), 2,20 (м, 4H), 2,15 (м, 2H), 1,95 (шир. с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 253

N-([5-хлор-6-([1-(ціанометил)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 253A

трет-бутил 4-((3-хлор-5-сульфамойлпіридин-2-ілокси)метил)піперидин-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом трет-бутил 4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилату замість тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу й використання сполуки Прикладу 40A замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонаміду в Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 253B

5-хлор-6-(піперидин-4-ілметокси)піридин-3-сульфонамід дитрифтороцтової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 253A замість сполуки Прикладу 39A у Прикладі 39B.

ПРИКЛАД 253C

5-хлор-6-((1-(ціанометил)піперидин-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Сполука Прикладу 253B (0,061 г), 2-хлорацетонітрил (0,017 г), карбонат натрію (0,025 г) і N, N-диметилформамід (1 мл) об'єднували в 4-мл посудині й нагрівали при 60°C протягом ночі. Охолоджену реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою й насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували й концентрували. Концентрат хроматографували на силікагелі з використанням 2-10 % метанолу в CH₂Cl₂ як елюенту.

ПРИКЛАД 253D

N-([5-хлор-6-([1-(ціанометил)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 253C замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (400 МГц, піридин-d₅) δ 13,04 (с, 1H), 9,14 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,66 (т, 2H), 7,44 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,74 (дд, 1H), 6,50 (м, 2H), 4,18 (д, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,05 (с, 4H), 2,77 (м, 4H), 2,24 (м, 4H), 2,13 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,69 (м, 3H), 1,41 (м, 4H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 254

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-((3R)-1-[2-(2-метоксіетокси)етил]піролідін-3-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 254A

(R)-трет-бутил 3-(2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)піролідін-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (R)-трет-бутил 3-амінопіролідін-1-карбоксилату замість 1-(тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 254B

(R)-3-нітро-4-(піролідін-3-іламіно)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 254A замість сполуки Прикладу 113A у Прикладі 134A.

ПРИКЛАД 254C

(R)-4-(1-(2-(2-метоксіетокси)етил)піролідін-3-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

До розчину (R)-3-нітро-4-(піролідін-3-іламіно)бензолсульфонаміду (440 мг) в N, N-диметилформаміді (10 мл) додавали карбонат натрію (132 мг) і 1-бром-2-(2-метоксіетокси)етан (0,155 мл). Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 18 годин і після водної обробки неочищений продукт очищали на силікагелі з використанням градієнта 2,5-10 % метанолу в метиленхлориді з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 254D

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-{{{(3R)-1-[2-(2-метоксіетокси)етил]піролідин-3-іл}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл-окси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 254С замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 12,96 (м, 1H), 9,25 (м, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,66 (т, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,82 (д, 1H), 6,76 (дд, 1H), 6,55 (м, 1H), 6,47 (м, 1H), 5,26 (шир. с, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,63 (м, 4H), 3,53 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,07 (м, 4H), 2,89-2,81 (м, 2H), 2,78 (с, 2H), 2,75-2,66 (м, 3H), 2,37 (м, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,24-2,18 (м, 1H), 2,15 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 255

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-{{{(3R)-1-(N,N-диметилгліцил)піролідин-3-іл}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 255A

(R)-4-(1-(2-(диметиламіно)ацетил)піролідин-3-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 2-(диметиламіно)ацетилхлориду, хлористоводневої кислоти замість 1-бром-2-(2-метоксіетокси)етану в Прикладі 254С, за винятком того, що реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин.

ПРИКЛАД 255B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-{{{(3R)-1-(N,N-диметилгліцил)піролідин-3-іл}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 255A замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,01 (д, 1H), 9,26 (м, 1H), 8,46-8,33 (м, 3H), 8,14 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 7,01-6,89 (м, 1H), 6,76 (дд, 1H), 6,55 (м, 1H), 6,48 (м, 1H), 5,32 (шир. с, 1H), 4,27-4,14 (м, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,82-3,62 (м, 3H), 3,27-3,15 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,34 (2, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,30-2,20 (м, 3H), 2,15 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,87-1,81 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 256

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[3-нітро-4-[[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]аміно]феніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 256A

трет-бутил 3-(2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)азетидин-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання трет-бутил 3-аміноазетидин-1-карбоксилату замість дигідрохлориду 4-метилпіперазин-1-аміну в Прикладі 6A.

ПРИКЛАД 256B

4-(азетидин-3-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 256A замість (S)-1-трет-бутил 2-метил 4,4-дифторпіролідин-1,2-дикарбоксилату в Прикладі 168A.

ПРИКЛАД 256C

3-нітро-4-(1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іламіно)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 256B замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату і використання 3-оксетанону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду в Прикладі 1A.

ПРИКЛАД 256D

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[[3-нітро-4-[[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]аміно]феніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 256C замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,04 (с, 1H), 9,27 (д, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,48 (дд, 1H), 4,66 (т, 2H), 4,58 (м, 2H), 4,23 (м, 1H), 3,71 (м, 3H), 3,12 (дд, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,14 (т, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 257

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 257A

трет-бутил 4-((3-хлор-5-сульфамойлпіридин-2-ілокси)метил)-4-фторпіперидин-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 126А замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу й використання сполуки Прикладу 40А замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 257В

- 5 5-хлор-6-((4-фторпіперидин-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід дитрифтороцтової кислоти
Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 257А замість сполуки Прикладу 39А у Прикладі 39В.

ПРИКЛАД 257С

- 10 5-хлор-6-((1-(ціанометил)-4-фторпіперидин-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід
Сполуку Прикладу 257В (0,166 г) в ацетонітрилі (3 мл) обробляли 2-хлорацетонітрилом (0,027 г) і карбонатом натрію (0,064 г), нагрівали при 60 °С протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури й хроматографували на силікагелі з використанням 0 до 3 % метанолу в CH₂Cl₂ як елюенту. Отриману тверду речовину суспендували у воді, фільтрували, промивали водою й діетиловим ефіром і сушили у вакуумній печі при 80 °С.

- 15 ПРИКЛАД 257D

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-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

- 20 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 257С замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (400 МГц, піридин-*d*₅) δ 13,05 (с, 1H), 9,12 (д, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,50 (м, 2H), 4,49 (д, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,73 (м, 4H), 2,26 (т, 2H), 2,13 (м, 4H), 2,07 (м, 2H), 1,90 (м, 4H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

- 25 ПРИКЛАД 258

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}-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 258А

- 30 (S)-трет-бутил 2-(тозилоксиметил)морфолін-4-карбоксилат
До розчину (S)-трет-бутил 2-(гідроксиметил)морфолін-4-карбоксилату (1 г) у дихлорметані (50 мл) додавали триетиламін (1,604 мл) і 4-метилбензол-1-сульфонілхлорид (1,097 г). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту протягом 72 годин. Реакційну суміш розбавляли метиленхлоридом (50 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл). Шар насиченого сольового розчину екстрагували метиленхлоридом (75 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину очищали на колонці із силікагелем з використанням для елюювання градієнта 15-65 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 258В

- 40 (S)-трет-бутил 2-(азидометил)морфолін-4-карбоксилат
Розчин сполуки Прикладу 258А (1,66 г) і азиду натрію (0,581 г) у безводному N,N-диметилформаміді (10 мл) перемішували при 90°C протягом 4 годин. Суміш охолоджували й концентрували досуха. Здійснювали поглинання залишку в 5 % водний розчин карбонату натрію й екстрагували метиленхлоридом. Органічний розчин сушили (MgSO₄), фільтрували й концентрували з одержанням твердої речовини.

- 45 ПРИКЛАД 258С

(R)-трет-бутил 2-(амінометил)морфолін-4-карбоксилат

- 50 Цю сполуку одержували шляхом гідрування сполуки Прикладу 258В при тиску водню 60 ф/дюйм² (4,219 кг/см²) з використанням 10 % паладію на вуглєці в метанолі протягом 24 годин, потім фільтрування й випарювання розчинника.

ПРИКЛАД 258D

(R)-трет-бутил 2-((2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат

- Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 258С замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

- 55 ПРИКЛАД 258Е

(S)-4-(морфолін-2-ілметиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

- Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 258D замість сполуки Прикладу 113А у Прикладі 134А.

ПРИКЛАД 258F

- 60 (R)-4-((4-(2-(диметиламіно)ацетил)морфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 258Е замість сполуки Прикладу 134А і використання гідрохлориду 2-(диметиламіно)ацетилхлориду замість метилйодиду в Прикладі 134В.

ПРИКЛАД 258G

5 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([2-(2R)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 258F замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,00 (с, 1H), 9,27 (д, 1H), 8,87 (шир. с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,10 (дд, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,94 (дд, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,55 (дд, 1H), 4,20 (дд, 1H), 3,95-3,76 (м, 2H), 3,60-3,40 (м, 3H), 3,32 (дд, 1H), 3,25-3,12 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,80 (м, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (с, 6H), 2,23 (с, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 259

15 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([2(2S)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 259A

(R)-трет-бутил 2-(тозилоксиметил)морфолін-4-карбоксилат

20 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (R)-трет-бутил 2-(гідроксиметил)морфолін-4-карбоксилату замість (S)-трет-бутил 2-(гідроксиметил)морфолін-4-карбоксилату в Прикладі 258А.

ПРИКЛАД 259B

(R)-трет-бутил 2-(азидометил)морфолін-4-карбоксилат

25 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 259А замість сполуки Прикладу 258А у Прикладі 258В.

ПРИКЛАД 259C

(S)-трет-бутил 2-(амінометил)морфолін-4-карбоксилат

30 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 259В замість сполуки Прикладу 258В у Прикладі 258С.

ПРИКЛАД 259D

(S)-трет-бутил 2-((2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 259С замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

35 ПРИКЛАД 259E

(R)-4-(морфолін-2-ілметиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 259D замість сполуки Прикладу 113А у Прикладі 134А.

ПРИКЛАД 259F

40 (S)-4-((4-(2-(диметиламіно)ацетил)морфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 259Е замість сполуки Прикладу 134А і гідрохлориду 2-(диметиламіно)ацетилхлориду замість метилйодиду в Прикладі 134В.

ПРИКЛАД 259G

45 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([2(2S)-4-(N, N-диметилгліцил)морфолін-2-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 259F замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,00 (с, 1H), 9,27 (д, 1H), 8,87 (шир. с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,10 (дд, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,94 (дд, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,55 (дд, 1H), 4,20 (дд, 1H), 3,95-3,76 (м, 2H), 3,60-3,40 (м, 3H), 3,32 (дд, 1H), 3,25-3,12 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,80 (м, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (с, 6H), 2,23 (с, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 260

55 N-([5-хлор-6-([1-(N, N-диметилгліцил)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 260A

5-хлор-6-((1-(2-(диметиламіно)ацетил)піперидин-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

60 Сполуку Прикладу 253В (0,061 г), 2-(диметиламіно)ацетилхлорид, хлористоводневу кислоту (0,061 г) і карбонат натрію (0,032 г) об'єднували в 4-мл посудині з N, N-диметилформамідом (2 мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 днів.

Додавали додаткову кількість 2-(диметиламіно)ацетилхлориду, хлористоводневої кислоти (0,037 г), карбонату натрію (0,032 г) і N, N-диметилформаміду (1 мл) і перемішування продовжували протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою й насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували й хроматографували на силікагелі з використанням 0 до 20 % метанолу в CH₂Cl₂ як елюенту.

ПРИКЛАД 260B

N-[(5-хлор-6-{{1-(N, N-диметилгліцил)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 260A замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (400 МГц, піридин-d₅) δ 12,91 (с, 1H), 9,16 (д, 1H), 8,75 (д, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,33 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,09 (м, 2H), 6,77 (дд, 1H), 6,60 (д, 1H), 6,45 (д, 1H), 4,81 (д, 1H), 4,15 (м, 3H), 3,24 (м, 2H), 3,04 (м, 4H), 2,89 (м, 1H), 2,79 (с, 2H), 2,53 (м, 1H), 2,29 (м, 6H), 2,26 (м, 2H), 2,18 (м, 4H), 1,98 (м, 2H), 1,91 (м, 1H), 1,71 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,25 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 261

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 261A

(R)-трет-Бутил 3-(3-хлор-5-сульфамойлпіридин-2-ілокси)піролідін-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 40A замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонаміду і використання (R)-трет-бутил 3-гідроксипіролідін-1-карбоксилату замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 261B

(R)-5-Хлор-6-(піролідін-3-ілокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 261A замість трет-бутил (4-(1,3-дифторпропан-2-іл)морфолін-2-іл)метилкарбамату в Прикладі 252B.

ПРИКЛАД 261C

(R)-5-хлор-6-(1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-ілокси)піридин-3-сульфонамід

Суміш сполуки Прикладу 261B (353 мг), 1,1-дифтор-2-йодетану (268 мг), карбонату натрію (283 мг) в N, N-диметилформаміді (10 мл) нагрівали при 80 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й розбавляли етилацетатом. Органічну фазу промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок завантажували на колонка із силікагелем і елюювали з використанням градієнта 0,5 до 3 % метанолу в дихлорметані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 261D

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 261C замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,55 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,35 (м, 3H), 7,05 (д, 2H), 6,64 (дд, 1H), 6,33 (м, 1H), 6,24 (д, 1H), 6,25-5,97 (м, 1H), 5,39 (м, 1H), 2,98 (м, 6H), 2,86 (м, 6H), 2,55 (м, 2H), 2,24 (м, 7H), 1,96 (с, 2H), 1,83 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 262

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]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 262A

(R)-4-(1-(ціанометил)піролідін-3-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 2-бромацетонітрилу замість 1-бром-2-(2-метоксіетокси)етану в Прикладі 254C.

ПРИКЛАД 262B

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]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 262A замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (400 МГц, піридин-d₅) δ 13,03 (с, 1H), 9,27 (д, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,67-7,64 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,81 (д, 1H), 6,76 (дд, 1H), 6,54 (м, 1H), 6,48 (м, 1H), 5,15 (шир. с, 1H), 4,10 (м, 1H),

3,89 (с, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,93-2,86 (м, 2H), 2,80-2,77 (м, 3H), 2,61-2,53 (м, 1H), 2,31-2,21 (м, 3H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,75-1,68 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (м, 6H).

ПРИКЛАД 263

4-{4-[(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил]-4-метоксипіперидин-1-іл}-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагідро-
5 2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 263A

трет-бутил 1-окса-6-азаспіро[2.5]октан-6-карбоксилат

Гідрид натрію (6,63 г, 60 % у мінеральному маслі) додавали до йодиду
10 триметилсульфоксонію (36,5 г) у диметилсульфоксиді (150 мл) і тетрагідрофурані (150 мл) і
перемішували протягом 30 хвилин. Додавали трет-бутил 4-оксипіперидин-1-карбоксилат (25,4 г)
і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали у воду (800 мл) і
екстрагували три рази простим ефіром. Об'єднані екстракти промивали три рази водою й
насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували з
одержанням неочищеного продукту, який використовували без додаткового очищення.

ПРИКЛАД 263B

трет-бутил 4-(2-(бензилокси)бензил)-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

(2-(Бензилокси)феніл)магнійбромід (33,8 мл, 1M) додавали до розчину сполуки Прикладу
263A (6,0 г) і CuI (1,07 г) у тетрагідрофурані (220 мл) при 0°C протягом 10 хвилин. Реакцію
гасили за допомогою pH 7 буфера (20 мл), екстрагували два рази простим ефіром і об'єднані
20 екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й
концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 2-20 %
етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 263C

трет-бутил 4-гідрокси-4-(2-гідроксибензил)піперидин-1-карбоксилат

Сполуку Прикладу 263B (11,5 г) і метанол (120 мл) додавали до нікелю Ренея (1,150 г) в
25 250-мл SS посудину високого тиску й перемішували протягом 1 години при тиску водню 30
ф/дюйм² (2,109 кг/см²). Суміш фільтрували через нейлонову мембрану й розчин концентрували з
одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 263D

трет-бутил 4-гідрокси-4-(2-(трифторметилсульфонілокси)бензил)піперидин-1-карбоксилат
Суміш сполуки Прикладу 263C (4,6 г), N-фенілбіс(трифторметансульфонімід) (5,88 г) і
30 основи Хуніга (2,88 мл) у дихлорметані (100 мл) перемішували протягом 24 годин. Суміш
концентрували й хроматографували на силікагелі з використанням 5-50 % етилацетату в гексані
з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 263E

трет-бутил 4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

Суміш сполуки Прикладу 263D (4,3 г), 4-хлорфенілборонової кислоти (1,84 г), K_3PO_4 (2,91 г) і
40 [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (0,36 г) в 2-метилтетрагідрофурані (50 мл)
перемішували при 70°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували й гасили водою (50
мл), екстрагували два рази простим ефіром і об'єднані екстракти промивали насиченим
сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували. Неочищений продукт
хроматографували на силікагелі з використанням 5-30 % етилацетату в гексані з одержанням
вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 263F

трет-бутил 4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)-4-метоксипіперидин-1-карбоксилат

Гідрид натрію (0,36 г, 60 % у мінеральному маслі) додавали до сполуки Прикладу 263E (4,3
г) у тетрагідрофурані (40 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин. Додавали
гексаметилфосфорамід (5 мл) і CH_3I (2,34 мл) і реакційну суміш перемішували при 50°C
50 протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували й гасили водою (50 мл), екстрагували два
рази простим ефіром і об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили
над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на
силікагелі з використанням 5-25 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку
сполуки.

ПРИКЛАД 263G

4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)-4-метоксипіперидин

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 263F
замість сполуки Прикладу 1A у Прикладі 1B.

ПРИКЛАД 263H

метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)-4-
60 метоксипіперидин-1-іл)бензоат

Розчин сполуки Прикладу 263G (1,4 г), сполуки Прикладу 3H (1,06 г) і основи Хуніга (0,75 мл)
у диметилсульфоксиді (20 мл) перемішували при 120°C протягом 18 годин. Реакційну суміш

охолоджували й гасили водою (200 мл), екстрагували три рази простим ефіром і об'єднані екстракти промивали три рази водою й насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 5-50 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

5 ПРИКЛАД 263I

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)-4-метоксипіридин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 263H замість сполуки Прикладу 3I у Прикладі 3J.

10 ПРИКЛАД 263J

4-{4-[(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил]-4-метоксипіридин-1-іл}-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 263I замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 96A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,71 (с, 1H), 11,58 (шир. с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,28 (м, 5H), 7,11 (дд, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,41 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 4,54 (д, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,59 (м, 2H), 3,20 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,81 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 1,89 (м, 2H), 1,83 (м, 2H), 1,36 (м, 2H), 1,09 (м, 2H).

20 ПРИКЛАД 264

4-{4-[(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил]-4-метоксипіридин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 263I замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,71 (с, 1H), 11,40 (шир. с, 1H), 8,62 (т, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,44 (м, 3H), 7,28 (м, 5H), 7,13 (дд, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,41 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,31 (м, 4H), 3,20 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,81 (м, 2H), 2,73 (м, 2H), 1,89 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,38 (м, 2H), 1,25 (м, 2H), 1,09 (м, 2H).

ПРИКЛАД 265

30 4-(4-{[9-(4-хлорфеніл)-3-(1,3-дифторпропан-2-іл)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 265A

бензил 4-(піперадин-1-ілметил)ен)піперадин-1-карбоксилат

35 До розчину бензил 4-формілпіперадин-1-карбоксилату (12,5 г) у толуолі (120 мл) додавали піперадин (6,46 г). Суміш перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником з використанням пастки Діна-Старка протягом ночі. Суміш потім концентрували в умовах вакууму й залишок використовували безпосередньо на наступній стадії.

ПРИКЛАД 265B

40 бензил 9-оксо-3-азаспіро[5.5]ундец-7-ен-3-карбоксилат

До розчину сполуки Прикладу 265A (15,88 г) в етанолі (300 мл) додавали бут-3-енон (3,89 г). Суміш перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім до суміші додавали оцтову кислоту (30 мл) і суміш знову перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш потім концентрували в умовах вакууму й залишок розбавляли етилацетатом (400 мл) і промивали водою й насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Після фільтрування й випарювання розчинника колонкове очищення давало вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 265C

бензил 9-гідрокси-3-азаспіро[5.5]ундекан-3-карбоксилат

50 Сполуку Прикладу 265B (21 г) і тетрагідрофуран (160 мл) додавали до вологої 5 % Pt-C (3,15 г) в 250-мл посудині високого тиску й перемішували протягом 1 години при 30 ф/дюйм² (2,109 кг/см²) і кімнатній температурі. Суміш фільтрували через нейлонову мембрану й фільтрат концентрували в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 265D

55 бензил 9-оксо-3-азаспіро[5.5]ундекан-3-карбоксилат

До розчину сполуки Прикладу 265C (8,0 г) у дихлорметані (200 мл) додавали перйодинан Десс-Мартіна (11,2 г). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом (400 мл) і промивали 2H водним розчином NaOH, водою й насиченим сольовим розчином. Після сушіння над Na_2SO_4 і фільтрування концентрування розчинника давало неочищений продукт, який використовували безпосередньо в наступній реакції без додаткового очищення.

ПРИКЛАД 265E

бензил 9-хлор-8-форміл-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-3-карбоксилат

Оксихлорид фосфору (2,33 мл) додавали по краплях до охолодженого (0°C) розчину сполуки Прикладу 265D (7,5 г) в N, N-диметилформаміді (10 мл) і дихлорметані (30 мл). Суміш потім перемішували протягом ночі, потім суміш розбавляли етилацетатом (300 мл) і промивали водним розчином ацетату натрію, водою (3×) і насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Після фільтрування й концентрування неочищений продукт використовували безпосередньо в наступній реакції без додаткового очищення.

ПРИКЛАД 265F

бензил 9-(4-хлорфеніл)-8-форміл-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-3-карбоксилат

До суміші 4-хлорфенілборонової кислоти (5,94 г), сполуки Прикладу 265E (11,01 г), ацетату паладію(II) (142 мг), K_2CO_3 (13,2 г) і тетрабутиламонійброміду (10,2 г) додавали воду (120 мл). Суміш перемішували при 50 °C протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом (400 мл) і промивали водою (3×) і насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Після фільтрування й концентрування залишок завантажували в колонку і елюювали сумішшю 5 до 20 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 265G

бензил 8-((4-(3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(метоксикарбоніл)феніл)піперазин-1-іл)метил)-9-(4-хлорфеніл)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-3-карбоксилат

До розчину сполуки Прикладу 15F (1,37 г) і сполуки Прикладу 265F (1,65 г) у дихлорметані (20 мл) додавали триацетоксиборогідрид натрію (1,24 г). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом (200 мл) і промивали 2н водним розчином NaOH, водою й насиченим сольовим розчином. Після сушіння над Na_2SO_4 суміш фільтрували й розчинник випарювали в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 265H

метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((9-(4-хлорфеніл)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Сполуку Прикладу 265G (2 г) і тетрагідрофуран (10 мл) додавали до вологого 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2 \cdot \text{C}$ (0,400 г) в 50-мл посудині високого тиску й перемішували протягом 16 годин при 30 ф/дюйм² (2,109 кг/см²) і кімнатній температурі. Суміш фільтрували через нейлонову мембрану й випарювали розчинник з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 265I

метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((9-(4-хлорфеніл)-3-(1,3-дифторпропан-2-іл)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

До розчину сполуки Прикладу 265H (320 мг) у дихлорметані (5 мл) додавали 1,3-дифторацетон (139 мг) і триацетоксиборогідрид натрію (157 мг). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом (200 мл) і промивали 2н водним розчином NaOH, водою й насиченим сольовим розчином. Після сушіння над Na_2SO_4 суміш фільтрували й розчинник випарювали в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 265J

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((9-(4-хлорфеніл)-3-(1,3-дифторпропан-2-іл)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

До розчину сполуки Прикладу 265I (320 мг) у тетрагідрофурані (4 мл) і метанолі (2 мл) додавали LiOH \cdot H₂O (120 мг) і розчин перемішували протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували, обережно нейтралізували 1н водним розчином HCl і екстрагували дихлорметаном (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (25 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 265K

4-(4-((9-(4-хлорфеніл)-3-(1,3-дифторпропан-2-іл)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 265J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,61 (с, 1H), 8,49 (д, 2H), 7,72 (м, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,32 (д, 2H), 7,07 (м, 3H), 6,65 (дд, 1H), 6,35 (д, 1H), 6,20 (м, 1H), 4,66 (м, 2H), 4,50 (м, 2H), 3,84 (м, 2H), 3,04 (м, 5H), 2,70 (м, 6H), 2,23 (м, 6H), 2,00 (м, 4H), 1,35 (м, 12H).

ПРИКЛАД 266

4-(4-((9-(4-хлорфеніл)-3-іопропіл-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 266A

метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((9-(4-хлорфеніл)-3-іопропіл-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

До розчину сполуки Прикладу 265H (320 мг) у дихлорметані (5 мл) додавали ацетон (143 мг) і триацетоксиборогідрид натрію (157 мг). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом (200 мл) і промивали 2н водним розчином NaOH, водою й насиченим сольовим розчином. Після сушіння над Na₂SO₄ суміш фільтрували й розчинник випарювали в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 266B

метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((9-(4-хлорфеніл)-3-іопропіл-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 266A замість сполуки Прикладу 265I у Прикладі 265J.

ПРИКЛАД 266C

4-(4-((9-(4-хлорфеніл)-3-іопропіл-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 266B замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,54 (с, 1H), 8,38 (м, 2H), 7,93 (д, 1H), 7,60 (м, 3H), 7,39 (м, 4H), 7,09 (д, 2H), 6,85 (д, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,27 (дд, 2H), 3,84 (м, 3H), 3,08 (м, 8H), 2,71 (с, 3H), 2,15 (м, 8H), 1,71 (м, 9H), 1,24 (м, 11H).

ПРИКЛАД 267

4-(4-((9-(4-хлорфеніл)-3-(1,3-дифторпропан-2-іл)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((5-хлор-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 265J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 40B замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,56 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,06 (м, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,38 (м, 5H), 7,07 (м, 3H), 6,64 (дд, 1H), 6,33 (д, 1H), 6,23 (м, 1H), 4,68 (д, 2H), 4,52 (д, 2H), 4,21 (д, 2H), 3,86 (дд, 2H), 3,08 (м, 8H), 2,71 (м, 6H), 2,10 (м, 12H), 1,42 (м, 7H).

ПРИКЛАД 268

4-(4-((9-(4-хлорфеніл)-3-іопропіл-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((5-хлор-6-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 266B замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 40B замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,49 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,94 (дд, 2H), 7,60 (д, 1H), 7,35 (м, 4H), 7,08 (м, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,28 (дд, 2H), 4,18 (д, 2H), 3,85 (м, 2H), 3,05 (м, 7H), 2,71 (с, 3H), 2,25 (м, 6H), 2,02 (м, 2H), 1,63 (м, 8H), 1,30 (м, 9H).

ПРИКЛАД 269

N-((5-хлор-6-((4-фтор-1-метилпіперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 269A

5-хлор-6-((4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Сполуку Прикладу 257B (0,131 г) в N, N-диметилформаміді (3,0 мл) обробляли йодметаном (0,043 г) і карбонатом натрію (0,079 г) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 днів. N, N-диметилформамід видаляли в умовах високого вакууму й концентрат хроматографували на амін-функціоналізованому силікагелі з використанням 0 до 2 % метанолу в CH₂Cl₂ як елюенту.

ПРИКЛАД 269B

N-((5-хлор-6-((4-фтор-1-метилпіперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 269A замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (400 МГц, піридин-d₅) δ 13,01 (с, 1H), 9,11 (д, 1H), 8,71 (д, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,49 (дд, 1H), 4,49 (д, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,68 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 2,26 (м, 5H), 2,14 (т, 4H), 1,97 (м, 6H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 270

N-((5-хлор-6-((1-(N, N-диметилгліцил)-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 270A

5-хлор-6-((1-(2-(диметиламіно)ацетил)-4-фторпіперидин-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Сполуку Прикладу 257В (0,131 г), 2-(диметиламіно)ацетилхлорид, хлористоводневу кислоту (0,139 г) і карбонат натрію (0,048 г) об'єднували в 5-мл посудині з N, N-диметилформамідом (3,0 мл) і перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Додавали додаткову кількість карбонату натрію (0,048 г) з наступним додаванням 2-(диметиламіно)ацетилхлориду, хлористоводневої кислоти (0,139 г) і перемішування продовжували ще протягом однієї ночі. Реакційну суміш концентрували в умовах високого вакууму, суспендували в CH_2Cl_2 , фільтрували, концентрували й хроматографували на амін-функціоналізованому силікагелі з використанням 0 до 4 % метанолу в CH_2Cl_2 як елюенту.

ПРИКЛАД 270В

N-[(5-хлор-6-[[1-(N, N-диметилгліцил)-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 270А замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ^1H ЯМР (500 МГц, піридин- d_5) δ 13,04 (с, 1H), 9,12 (д, 1H), 8,73 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,49 (дд, 1H), 4,66 (д, 1H), 4,52 (дд, 2H), 4,07 (д, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,30 (м, 1H), 3,11 (м, 1H), 3,06 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,35 (с, 6H), 2,26 (т, 2H), 2,14 (м, 4H), 2,05 (м, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,81 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 271

4-{4-[(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил]-4-фторпіперидин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 271А

трет-бутил 4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)-4-фторпіперидин-1-карбоксилат
Розчин сполуки Прикладу 263Е (2,0 г) і трифторид діетиламіносірки (1,39 мл) у дихлорметані (40 мл) перемішували протягом 24 годин. Реакцію гасили водою (30 мл), екстрагували два рази простим ефіром і об'єднані екстракти промивали водою й насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 5 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 271В

4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)-4-фторпіперидин

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 271А замість сполуки Прикладу 1А у Прикладі 1В.

ПРИКЛАД 271С

метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)-4-фторпіперидин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 271В замість сполуки Прикладу 263G у Прикладі 263H.

ПРИКЛАД 271D

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)-4-фторпіперидин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 271С замість сполуки Прикладу 3I у Прикладі 3J.

ПРИКЛАД 271Е

4-{4-[(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил]-4-фторпіперидин-1-іл}-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 271D замість сполуки Прикладу 1Е ПРИКЛАД 1G. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,66 (с, 1H), 11,46 (шир. с, 1H), 8,62 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,52 (м, 3H), 7,44 (д, 2H), 7,28 (м, 5H), 7,14 (м, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,84 (дд, 2H), 3,31 (м, 9H), 2,95 (д, 2H), 2,81 (м, 2H), 1,91 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,45 (м, 2H), 1,29 (м, 2H).

ПРИКЛАД 272

4-{4-[(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил]-4-фторпіперидин-1-іл}-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]піридин-3-іл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 271D замість сполуки Прикладу 1Е і використання сполуки Прикладу 96А замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 11,64 (шир. с, 1H), 8,58 (м, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,50 (м, 4H), 7,43 (м, 3H), 7,28 (м, 4H), 7,15 (м, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,54 (д, 2H), 4,04 (м, 1H), 3,75 (м, 2H), 3,58 (м, 2H), 2,95 (д, 2H), 2,80 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,48 (м, 2H), 1,28 (м, 2H), 0,85 (м, 2H).

ПРИКЛАД 273

4-(4-([9-(4-хлорфеніл)-3-іопропіл-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-N-([4-([тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 266В замість сполуки Прикладу 1Е і використання сполуки Прикладу 42А замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,57 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,36 (м, 3H), 7,08 (д, 2H), 6,62 (дд, 2H), 6,35 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 3,82 (м, 3H), 3,06 (м, 9H), 2,72 (м, 3H), 2,25 (м, 8H), 2,09 (м, 2H), 1,56 (м, 9H), 1,20 (м, 10H).

ПРИКЛАД 274

N-[(5-хлор-6-([3R]-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 274А

(R)-5-хлор-6-(1-(3-фтор-2-(фторметил)пропіл)піролідін-3-ілокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 1,3-дифторпропан-2-ону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду й використання сполуки Прикладу 261В замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату в Прикладі 1А.

ПРИКЛАД 274В

N-[(5-хлор-6-([3R]-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 274А замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,52 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,33 (м, 3H), 7,05 (д, 2H), 6,63 (дд, 1H), 6,31 (дд, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,38 (м, 1H), 4,65 (т, 2H), 4,53 (т, 2H), 3,02 (с, 4H), 2,94 (м, 5H), 2,75 (с, 2H), 2,66 (м, 1H), 2,23 (м, 7H), 1,96 (с, 2H), 1,82 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 275

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-[2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)етокси]феніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 275А

3-(2-(бензилокси)етокси)тетрагідрофуран

Тетрагідрофуран-3-ол (0,881 г) у тетрагідрофурані (15 мл) обробляли 60 % гібридом натрію (0,8 г). Через 10 хвилин додавали ((2-брометокси)метил)бензол (3,23 г). Розчин перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш розподіляли між водою й етилацетатом. Водний шар відділяли й екстрагували додатковою кількістю етилацетату два рази. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням для елюювання 1:1 суміші етилацетат:гексан з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 275В

2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)етанол

Сполуку Прикладу 275А (0,85 г) і 5 % паладій на вуглеці (0,1 г) в етанолі (10 мл) обробляли за допомогою балона водню. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Тверду речовину відфільтровували й фільтрат концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 275С

3-нітро-4-(2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)етокси)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 275В замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 275D

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-[2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)етокси]феніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 275С замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,65 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,00-8,02 (м, 2H), 7,49-7,52 (м, 2H), 7,39-7,41 (м, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,33-4,35 (м, 2H), 4,18-4,21 (м, 1H), 3,62-3,67 (м, 4H), 3,09 (с, 4H), 2,83 (с, 2H), 2,26 (с, 2H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,85-1,94 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 276

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([[(транс-4-ціаноциклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 276A

5 транс-4-(амінометил)циклогексанкарбонітрил

До розчину трет-бутил (транс-4-(амінометил)циклогексил)метилкарбамату (500 мг) у дихлорметані (10 мл) повільно додавали трифтороцтову кислоту (2 мл) при 0°C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, перемішували протягом 1 години й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

10 ПРИКЛАД 276B

4-((транс-4-ціаноциклогексил)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Суміш 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (347 мг) і сполуки Прикладу 276A (300 мг) у тетрагідрофурані (20 мл) обробляли триетиламіном (1,4 мл) протягом ночі й концентрували. Залишок розтирали в порошок з етилацетатом з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

15 ПРИКЛАД 276C

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([[(транс-4-ціаноциклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

20 Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 276B замість сполуки Прикладу 11B. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-₆) δ 11,69 (с, 1H), 11,36 (с, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,47-7,54 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,01-7,09 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,25 (т, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,57-2,68 (м, 1H), 2,17 (д, 6H), 1,92-2,06 (м, 4H), 1,78 (д, 2H), 1,66 (с, 1H), 1,35-1,53 (м, 4H), 0,96-1,10 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

25 ПРИКЛАД 277

N-([5-хлор-6-([4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 277A

30 метил 4,4-диметил-2-(трифторметилсульфонілокси)циклогекс-1-енкарбоксилат

До суспензії промитого гексаном NaH (17 г) у дихлорметані (700 мл) додавали 5,5-диметил-2-метоксикарбонілциклогексанон (38,5 г) по краплях при 0°C. Після перемішування протягом 30 хвилин суміш охолоджували до -78°C і додавали трифтороцтовий ангідрид (40 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 24 годин. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 277B

метил 2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-енкарбоксилат

40 Сполуку Прикладу 277A (62,15 г), 4-хлорфенілборонову кислоту (32,24 г), CsF (64 г) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (2 г) в 2:1 суміші диметоксietан/метанол (600 мл) нагрівали до 70°C протягом 24 годин. Суміш концентрували. Додавали простий ефір (4 × 200 мл) і суміш фільтрували. Об'єднаний ефірний розчин концентрували з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 277C

(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метанол

45 До суміші LiBH₄ (13 г), сполуки Прикладу 277B (53,8 г) і простого ефіру (400 мл) повільно додавали метанол (25 мл) через шприц. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакцію гасили 1N розчином HCl при охолодженні льодом. Суміш розбавляли водою й екстрагували простим ефіром (3 × 100 мл). Екстракти сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 0-30 % етилацетату/гексан.

50 ПРИКЛАД 277D

трет-бутил 4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-карбоксилат

55 Мезилхлорид (7,5 мл) додавали через шприц до сполуки Прикладу 277C (29,3 г) і триетиламіну (30 мл) в CH₂Cl₂ (500 мл) при 0°C і суміш перемішували протягом 1 хвилин. Додавали N-трет-бутоксикарбонілпіперазин (25 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суспензію промивали насиченим сольовим розчином, сушили, (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 10-20 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 277E

60 1-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин

Сполуку Прикладу 277D (1 г) перемішували в дихлорметані (10 мл), трифтороцтовій кислоті (10 мл) і триетилсилані (1 мл) протягом 1 години. Суміш концентрували, здійснювали її

поглинання в суміш дихлорметану (100 мл) і насиченого водного розчину Na_2CO_3 (20 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. Шари розділяли й органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 277F

5 5-бром-1-(триізопропілсиліл)-1H-піроло[2,3-b]піридин

До суміші 5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридина (15,4 г) у тетрагідрофурані (250 мл) додавали 1M гексаметилдисилазиду літію в тетрагідрофурані (86 мл) і через 10 хвилин додавали TIPS-Cl (триізопропілхлорсилан) (18,2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли простим ефіром і отриманий розчин промивали два рази водою. Екстракти сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 10 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 277G

1-(триізопропілсиліл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ол

15 До суміші сполуки Прикладу 277F (24,3 г) у тетрагідрофурані (500 мл) при -78°C додавали 2,5M BuLi (30,3 мл). Через 2 хвилини додавали триметилборат (11,5 мл) і суміші давали нагрітись до кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш виливали у воду, екстрагували три рази етилацетатом і об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт брали для поглинання в тетрагідрофуран (200 мл) при 0°C і додавали 1M NaOH (69 мл) з наступним додаванням 30 % H_2O_2 (8,43 мл) і розчин перемішували протягом 1 години. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 г) додавали й pH доводили до 4-5 за допомогою концентрованої HCl і твердого NaH_2PO_4 . Розчин екстрагували два рази етилацетатом і об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 5-25 % етилацетату/гексан.

25 ПРИКЛАД 277H

метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-фторбензоат

Суміш сполуки Прикладу 277G (8,5 г), метил 2, 4-дифторбензоату (7,05 г) і K_3PO_4 (9,32 г) у диглімі (40 мл) при 115°C перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли простим ефіром (600 мл) і промивали два рази водою й насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 2-50 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 277I

метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

35 Суміш сполуки Прикладу 277H (1,55 г), сполуки Прикладу 277E (2,42 г) і HK_2PO_4 (1,42 г) у диметилсульфоксиді (20 мл) при 135°C перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли простим ефіром (400 мл) і промивали три рази розчином 1M NaOH і насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 10-50 % етилацетату/гексан.

40 ПРИКЛАД 277J

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

45 Сполуку Прикладу 277I (200 мг) у діоксані (10 мл) і 1M NaOH (6 мл) при 50°C перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, додавали до розчину NaH_2PO_4 і екстрагували три рази етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином і концентрували з одержанням чистого продукту.

ПРИКЛАД 277K

5,6-дихлорпіридин-3-сульфонамід

50 До розчину 5,6-дихлорпіридин-3-сульфонілхлориду (32,16 г) в ізопропіловому спирті (300 мл) при 0°C додавали 30 % водний розчин NH_4OH (50,8 мл). Після перемішування протягом ночі розчинник випарювали до 1/3 вихідного об'єму. Суміш потім розподіляли між водою й етилацетатом. Водний шар екстрагували додатковою кількістю етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували й концентрували. Залишок хроматографували на силікагелі. Отриману речовину потім суспендували в суміші 1:9 етилацетат/гексан, фільтрували й сушили в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 277L

трет-бутил 4-фтор-4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат

60 1-Трет-бутил 4-етил 4-фторпіперидин-1,4-дикарбоксилат (1,0 г) у тетрагідрофурані (5 мл) обробляли 1,0 н розчином LiAlH_4 у тетрагідрофурані (2,54 мл) при 0°C . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші по краплях додавали воду (0,6 мл) з наступним додаванням 2 н водного розчину NaOH (0,2 мл). Реакційну

суміш перемішували ще протягом 1 години. Тверду речовину видаляли фільтруванням через шар діатомової землі й промивали етилацетатом. Фільтрат промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували й концентрували з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 277M

- 5 трет-бутил 4-((3-хлор-5-сульфамойлпіридин-2-ілокси)метил)-4-фторпіридин-1-карбоксилат
До розчину сполуки Прикладу 277L (1 г) у тетрагідрофурані (15 мл) додавали NaH (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 685 мг) і розчин перемішували протягом 10 хвилин. Додавали сполуку Прикладу 227K (1 г) і реакційну суміш перемішували протягом 24 годин. Суміш виливали у воду, нейтралізували за допомогою 10 % HCl і екстрагували етилацетатом три рази.
- 10 Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували й концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням для елюювання 30 % етилацетату в гексані.

ПРИКЛАД 277N

- 15 5-хлор-6-((4-фторпіридин-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід дитрифтороцтової кислоти
Сполуку Прикладу 277M (13 мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (2,363 мл), перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин, концентрували й сушили з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 277O

- 20 5-хлор-6-((4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піридин-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід
Сполука Прикладу 277N (0,088 г) і оксетан-3-он (0,014 г) об'єднували в дихлорметані (2,0 мл) і диметилформаміді (1,0 мл) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 45 хвилин. Додавали по порціях триацетоксиборогідрид натрію (0,064 г). Перемішування продовжували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Додавали додаткову кількість оксетан-3-ону (0,014 г) і перемішування продовжували протягом
- 25 30 хвилин при температурі навколишнього середовища, потім додавали додаткову кількість триацетоксиборогідриду натрію (0,064 г). Реакційну суміш перемішували протягом 72 годин при температурі навколишнього середовища, концентрували, хроматографували на силікагелі з використанням 0 до 5 % метанолу в дихлорметані як елюенту й сушили у вакуумній печі при 80°C з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 277P

- 30 $\text{N}-[(5\text{-хлор-6-}\{4\text{-фтор-1-(оксетан-3-іл)піридин-4-іл}\}\text{метокси}]\text{піридин-3-іл}\text{сульфоніл}]-4\text{-(4-}\{2\text{-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}\}\text{метил}\}\text{піперазин-1-іл})\text{-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід}$
Сполуку Прикладу 277J (0,063 г), сполуку Прикладу 277O (0,042 г), гідрохлорид 1-етил-3-[3-(диметиламіно)пропіл]-карбодііміду (0,032 г) і 4-диметиламінопіридин (0,027 г) об'єднували в 4-мл посудині з дихлорметаном (1,0 мл) і перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш безпосередньо піддавали хроматографії, без водної обробки, на силікагелі з використанням 0-4 % метанолу в дихлорметані як елюенту. Фракції, що містять бажаний продукт, концентрували, суспендували в ацетонітрилі, концентрували й сушили протягом ночі у вакуумній печі при 80°C з одержанням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (500 МГц, піридин- d_5) δ 13,05 (с, 1H), 9,13 (д, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,51 (м, 2H), 4,63 (м, 4H), 4,53 (д, 2H), 3,39 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,51 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 2,13 (м, 4H), 2,06 (т, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,89 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 278

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-іл)етокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 278A

- 50 5-бром-6-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етокси)піридин-3-сульфонамід
Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етанолу замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 36B.

ПРИКЛАД 278B

- 55 5-ціано-6-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етокси)піридин-3-сульфонамід
Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 278A замість сполуки Прикладу 36B у Прикладі 36C.

ПРИКЛАД 278C

- 60 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-іл)етокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 278B замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ

11,60 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,45-7,47 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,06 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,34 (дд, 1H), 6,25 (д, 1H), 4,47 (д, 2H), 3,80-3,84 (м, 2H), 3,24-3,28 (м, 2H), 3,12 (с, 2H), 2,16 (с, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,61-1,71 (м, 4H), 1,40 (т, 2H), 1,21-1,25 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

5 ПРИКЛАД 279

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-(3-фурилметокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 279А

4-(фуран-3-ілметокси)-3-нітробензолсульфонамід

10 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання фуран-3-ілметанола замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанола в Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 279В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-(3-фурилметокси)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

15 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 279А замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,03-8,06 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,69 (т, 1H), 7,51-7,53 (м, 4H), 7,34-7,36 (м, 2H), 7,04-7,06 (м, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,10 (с, 4H), 2,83 (с, 2H), 2,15-2,32 (м, 6H), 1,39 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

20 ПРИКЛАД 280

N-([5-хлор-6-((3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 280А

25 (R)-трет-бутил 3-((3-хлор-5-сульфамойлпіридин-2-ілокси)метил)піролідін-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 40А замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід і використання (R)-трет-бутил 3-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанола в Прикладі 24А.

30 ПРИКЛАД 280В

(R)-5-хлор-6-(піролідін-3-ілметокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 280А замість трет-бутил 4-(1,3-дифторпропан-2-іл)морфолін-2-іл)метилкарбамату в Прикладі 252В.

ПРИКЛАД 280С

35 (R)-5-хлор-6-((1-(1,3-дифторпропан-2-іл)піролідін-3-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 1,3-дифторпропан-2-ону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду й використання сполуки Прикладу 280В замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату в Прикладі 1А.

ПРИКЛАД 280D

40 N-([5-хлор-6-((3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-іл)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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 280С замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,57 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,35 (м, 3H), 7,05 (д, 2H), 6,64 (дд, 1H), 6,33 (дд, 1H), 6,23 (д, 1H), 4,65 (д, 2H), 4,53 (дд, 2H), 2,92 (м, 8H), 2,75 (м, 4H), 2,58 (м, 2H), 2,20 (м, 6H), 1,96 (м, 4H), 1,53 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,89 (с, 6H).

ПРИКЛАД 281

50 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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 281А

(R)-5-хлор-6-((1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

55 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 280В замість сполуки Прикладу 261В у Прикладі 261С.

ПРИКЛАД 281В

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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

60 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 281А замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,59 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,34 (д,

2H), 7,04 (д, 2H), 6,65 (дд, 1H), 6,35 (дд, 1H), 6,23 (м, 1H), 6,03 (м, 1H), 3,06 (с, 4H), 2,84 (м, 6H), 2,63 (м, 4H), 2,20 (м, 6H), 1,94 (м, 3H), 1,53 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,91 (с, 6H).

ПРИКЛАД 282

5 N-[(5-хлор-6-[(1-(1,3-дифторпропан-2-іл)-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 282A

5-хлор-6-((1-(1,3-дифторпропан-2-іл)-4-фторпіперидин-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід
 10 Сполуку Прикладу 257B (0,088 г) і 1,3-дифторпропан-2-он (0,028 г) об'єднували в дихлорметані (2 мл) і N, N-диметилформаміді (0,500 мл) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 45 хвилин. Додавали по порціях триацетоксиборогідрид натрію (0,064 г) і потім реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Додавали додаткову кількість 1,3-дифторпропан-2-ону (0,028 г),
 15 потім через 30 хвилин додавали додаткову кількість триацетоксиборогідриду натрію (0,064 г). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 72 годин. Знову додавали додаткову кількість 1,3-дифторпропан-2-ону (0,028 г), потім через 30 хвилин додавали додаткову кількість триацетоксиборогідриду натрію (0,064 г). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Додавали знову
 20 додаткову кількість 1,3-дифторпропан-2-ону (0,028 г), потім через 30 хвилин додавали додаткову кількість триацетоксиборогідриду натрію (0,064 г). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрували в умовах високого вакууму для видалення N, N-диметилформаміду й потім хроматографували на силікагелі з використанням 0 до 4 % метанолу в CH₂Cl₂ як елюенту.

ПРИКЛАД 282B

25 N-[(5-хлор-6-[(1-(1,3-дифторпропан-2-іл)-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 282A замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (400 МГц, піридин-d₅) δ 13,05 (с, 1H),
 30 9,12 (т, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,50 (м, 2H), 4,77 (дд, 1H), 4,65 (дд, 1H), 4,52 (дд, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,93 (т, 1H), 2,80 (м, 5H), 2,52 (м, 1H), 2,26 (т, 2H), 2,13 (м, 4H), 2,04 (м, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,28 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 283

35 N-((3-хлор-4-[(4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)метокси]феніл)сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 283A

3-хлор-4-((4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)метокси)бензолсульфонамід
 40 До розчину (4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)метанолу (0,265 г) у тетрагідрофурані (2 мл) додавали гідрид натрію (0,288 г). Через 15 хвилин додавали 3-хлор-4-фторбензолсульфонамід (0,377 г) у вигляді розчину в тетрагідрофурані (1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, гасили водою (5 мл), доводили до pH~7 за допомогою 1N водного розчину HCl і екстрагували дихлорметаном (2×25 мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим
 45 розчином (25 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Хроматографія на силікагелі (Reveleris 40 г) і елюювання з використанням градієнта 0,1 % до 10 % метанолу, що містить 2N NH₃/дихлорметан протягом 30 хвилин давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 283B

50 N-((3-хлор-4-[(4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)метокси]феніл)сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 283A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,60 (с, 1H), 10,68-9,84 (м, 1H), 7,99
 55 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,63 (т, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,50-7,38 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 3H), 6,64 (дд, 1H), 6,36 (дд, 1H), 6,22 (с, 1H), 4,23 (д, 2H), 3,03 (с, 6H), 2,71 (м, 4H), 2,07 (м, 12H), 1,38 (с, 3H), 1,24 (с, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 284

60 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[3-ціано-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)феніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 284A

3-ціано-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)бензолсульфонамід

До розчину (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу (0,258 г) у тетрагідрофурані (5 мл) додавали гідрид натрію (0,355 г) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Додавали сполуку Прикладу 52А (0,400 г) і реакційну суміш перемішували ще протягом 1 години. Реакційну суміш виливали в етилацетат (50 мл) і 1Н водний розчин HCl (35 мл).

5 Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (35 мл) сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Хроматографія на силікагелі (Reveleris 40 г) і елюювання з використанням градієнта 10 % до 100 % етилацетату/гексан протягом 30 хвилин давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 284В

10 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-ціано-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)феніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 284А замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 11,60-11,16 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,08-8,01 (м, 2H), 7,58-7,46 (м, 3H), 7,35 (д, J=8,4, 2H), 7,29 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,05 (д, 2H), 3,89 (д, 2H), 3,37 (д, 4H), 3,09 (с, 4H), 2,81 (с, 2H), 2,21 (д, 7H), 1,96 (с, 2H), 1,67 (д, 2H), 1,39 (с, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 285

20 N-([5-хлор-6-([1-(2,2-дифторетил)-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 285А

5-хлор-6-([1-(2,2-дифторетил)-4-фторпіперидин-4-іл]метокси)піридин-3-сульфонамід

25 Сполуку Прикладу 257В (0,263 г), 1,1-дифтор-2-йодетан (0,23 г) і карбонат натрію (0,254 г) об'єднували в 20-мл посудині з N, N-диметилформамідом (6 мл) і перемішували при 70°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували в умовах високого вакууму й потім хроматографували на силікагелі з використанням 0 до 5 % метанолу в CH₂Cl₂ як елюенту.

ПРИКЛАД 285В

30 N-([5-хлор-6-([1-(2,2-дифторетил)-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 285А замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (400 МГц, піридин-d₅) δ 13,05 (с, 1H), 9,12 (д, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,43 (м, 2H), 7,06 (м, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,50 (м, 2H), 6,18 (тт, 2H), 4,51 (д, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,80 (м, 6H), 2,60 (тд, 2H), 2,25 (т, 2H), 2,13 (м, 4H), 2,03 (т, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,93 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 286

40 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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 286А

3-хлор-4-([4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл]метокси)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 37С замість (4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)метанолу в Прикладі 283А.

ПРИКЛАД 286В

45 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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 286А замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,71 (с, 1H), 11,56-11,16 (м, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,64-7,45 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,26 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,42 (дд, 1H), 6,18 (с, 1H), 4,28 (д, 2H), 3,78 (д, 2H), 3,61 (дд, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,17 (д, 6H), 1,87 (дд, 6H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 287

50 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)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 287А

60 (4,4-дифторциклогексил)метанол

Етил 4,4-дифторциклогексанкарбоксилат (1,0 г, 5,20 ммоль) у діетиловому ефірі (2 мл) додавали по краплях до алюмогідриду літію (0,24 г) у діетиловому ефірі (15 мл) і нагрівали при

температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до 0 °C і додавали воду (0,24 мл), з наступним додаванням 5 н водного розчину NaOH (0,24 мл) і води (0,72 мл). Потім додавали Na₂SO₄ і додаткову кількість діетилового ефіру (40 мл) і суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім фільтрували через целіт. Після концентрування залишок розбавляли за допомогою CH₂Cl₂ і додавали Na₂SO₄ і суміш фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 287B

5-хлор-6-((4,4-дифторциклогексил)метокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 40A замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамідів і використання сполуки Прикладу 287A замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 287C

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)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 287B замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,63 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,03 (д, 2H), 6,66 (дд, 1H), 6,37 (м, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,25 (д, 2H), 3,07 (шир. м, 4H), 2,82 (шир. с, 2H), 2,30 (шир. м, 4H), 2,16 (шир. м, 2H), 2,00, 1,95, 1,85 (усі м, усього 9H), 1,40 (т, 2H), 1,37 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 288

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-{{6-[[1-(1,3-дифторпропан-2-іл)-4-фторпіридин-4-іл]метокси]-5-(трифторметил)піридин-3-іл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 288A

5-Нітро-3-(трифторметил)піридин-2-ол

3-(Трифторметил)піридин-2-ол (2,3 г) додавали до концентрованої сірчаної кислоти (15 мл) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C протягом 5 хвилин. До цього розчину додавали по краплях димлячу азотну кислоту (6 мл) протягом 5 хвилин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім нагрівали при 50°C протягом 3 годин. Після охолодження реакційну суміш виливали на лід (200 г) і суміш екстрагували етилацетатом три рази. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 288B

2-Хлор-5-нітро-3-(трифторметил)піридин

Суміш сполуки Прикладу 288A (1,69 г), пентахлориду фосфору (2,03 г) і фосфорилтрихлориду (0,97 мл) нагрівали при 90°C протягом 3 годин. Після охолодження реакційну суміш виливали на лід і екстрагували етилацетатом три рази. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням для елюювання 10 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 288C

6-Хлор-5-(трифторметил)піридин-3-амін

Суміш заліза (1,5 г) і хлориду амонію (2,38 г) у воді (40 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. До отриманої суспензії додавали сполуку Прикладу 288B у метанолі (40 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційної суміші додавали додаткову кількість заліза (1,8 г) і перемішували ще протягом 3 годин. Тверду речовину відфільтровували з реакційної суміші й фільтрат розподіляли між водою й етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням для елюювання 20 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 288D

6-хлор-5-(трифторметил)піридин-3-сульфонілхлорид

При охолодженні льодом тіонілхлорид (4 мл) додавали по краплях протягом 20 хвилин до води (27 мл). Суміш перемішували протягом ночі протягом 12 годин з одержанням SO₂-вмісного розчину. Окремо, сполуку Прикладу 288C (1,14 г) у діоксані (5 мл) додавали до концентрованої HCl (20 мл) при 0°C. Розчин перемішували протягом 5 хвилин. До отриманої суспензії/розчину додавали нітрит натрію (0,44 г) у воді (6 мл) по краплях при 0°C. Розчин перемішували при 0°C протягом 3 годин. У процесі цього будь-яку утворену тверду речовину дробили скляним

стрижнем, щоб переконатися, що сполука Прикладу 288C повністю прореагувала. До SO₂-вмісного розчину додавали хлорид міді(I) (0,115 г). Потім до цього розчину додавали діазотовану сполуку Прикладу 288C при 0°C. Розчин перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням для елюювання 5 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 288E

6-хлор-5-(трифторметил)піридин-3-сульфонамід

Розчин сполуки Прикладу 288D (2,03 г) у діоксані (20 мл) охолоджували до 0°C. Додавали по краплях розчин гідроксиду амонію. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник частково видаляли й залишок розподіляли між водою й етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням для елюювання 0-3 % метанолу в дихлорметані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 288F

трет-бутил 4-фтор-4-((5-сульфамойл-3-(трифторметил)піридин-2-ілокси)метил)піперидин-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 288E замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонаміду й використання сполуки Прикладу 322A замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 288G

6-((4-фторпіперидин-4-іл)метокси)-5-(трифторметил)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 288F замість трет-бутил (4-(1,3-дифторпропан-2-іл)морфолін-2-іл)метилкарбамату в Прикладі 252B.

ПРИКЛАД 288H

6-((1-(1,3-дифторпропан-2-іл)-4-фторпіперидин-4-іл)метокси)-5-(трифторметил)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 1,3-дифторпропан-2-ону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду й використання сполуки Прикладу 288G замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату в Прикладі 1A.

ПРИКЛАД 288I

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([6-([1-(1,3-дифторпропан-2-іл)-4-фторпіперидин-4-іл]метокси)-5-(трифторметил)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 288H замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,50 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,28 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,29 (дд, 1H), 6,24 (д, 1H), 4,67 (д, 2H), 4,55 (д, 2H), 4,50 (с, 1H), 4,44 (с, 1H), 3,06 (м, 5H), 2,73 (м, 6H), 2,19 (д, 6H), 1,90 (м, 7H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 289

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-хлор-6-[2-(тетрагідрофуран-2-іл)етокси]піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 289A

5-хлор-6-(2-(тетрагідрофуран-2-іл)етокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етанолу замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу й використання сполуки Прикладу 40A замість сполуки Прикладу 36A у Прикладі 36B.

ПРИКЛАД 289B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-хлор-6-[2-(тетрагідрофуран-2-іл)етокси]піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 289A замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,66 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,50-7,55 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,39-4,51 (м, 4H), 3,87-3,94 (м, 1H), 3,73-3,78 (м, 1H), 3,57-3,62 (м, 1H), 3,11 (с, 4H), 2,89 (с, 2H), 2,33 (с, 4H), 2,15 (с, 2H), 1,77-2,01 (м, 7H), 1,45-1,54 (м, 1H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 290

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)-3-метилпіперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 290А

5 2-хлор-4,4-диметилциклогекс-1-енкарбальдегід

В 250-мл круглодонну колбу додавали N, N-диметилформамід (3,5 мл) у дихлорметані (30 мл). Суміш охолоджували до -10°C і додавали по краплях фосфорилтрихлорид (4 мл). Розчин нагрівали до кімнатної температури й повільно додавали 3, 3-диметилциклогексанон (5,5 мл). Суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш гасили за допомогою 0°C розчину ацетату натрію (25 г в 50 мл води). Водний шар екстрагували простим ефіром (3×200 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄, фільтрували й сушили в умовах вакууму.

ПРИКЛАД 290В

2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-енкарбальдегід

15 В 1-л круглодонну колбу додавали сполуку Прикладу 290А (6,8 г), 4-хлорфенілборонову кислоту (6,5 г) і ацетат паладію(II) (0,2 г) у воді (100 мл) з одержанням суспензії. Додавали карбонат калію (15 г) і тетрабутиламонійбромід (10 г). Після дегазування шляхом створення вакууму й атмосфери азоту суміш перемішували при 45 °C протягом 4 годин. Після фільтрування через силікагель використовували діетиловий ефір (4 × 200 мл) для екстрагування продукту. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували й очищали флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з використанням 0-10 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 290С

трет-бутил 4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат

25 До розчину трет-бутил 3-метилпіперазин-1-карбоксилату (0,256 г) і сполуки Прикладу 290В (0,350 г) у дихлорметані (2 мл) додавали триацетоксиборогідрид натрію (0,406 г) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили за допомогою розчину NaHCO₃ (50 мл) і екстрагували дихлорметаном (50 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Хроматографія на силікагелі (Reveleris 40 г) і елювання з використанням градієнта 0,5 % до 2,5 % метанолу/дихлорметан давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 290D

1-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)-2-метилпіперазин

35 Розчин сполуки Прикладу 290С (0,298 г) і HCl (4,0М у діоксані, 2 мл) перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували й розподіляли між дихлорметаном (100 мл) і NaHCO₃ (100 мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 290Е

40 метил 2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)-3-метилпіперазин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 290D замість сполуки Прикладу 3Е у Прикладі 3I.

ПРИКЛАД 290F

45 2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)-3-метилпіперазин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 290Е замість сполуки Прикладу 15G у Прикладі 15Н.

ПРИКЛАД 290G

50 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)-3-метилпіперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 290F замість сполуки Прикладу 1Е у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,66 (с, 1H), 11,54-11,30 (м, 1H), 8,62-8,53 (м, 2H), 8,03 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,48 (д, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,06 (т, 3H), 6,68 (д, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,21 (с, 1H), 3,84 (д, 2H), 3,23 (с, 4H), 2,75 (с, 4H), 1,64 (с, 8H), 1,62 (д, 2H), 1,42-1,17 (м, 6H), 0,92 (с, 6H), 0,87 (с, 3H).

ПРИКЛАД 291

60 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-(циклопропіламіно)пропіл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 291А

трет-бутил 2-ціаноетил(циклопропіл)карбамат

До розчину 3-(циклопропіламіно)пропаннітрилу (5,0 г) у тетрагідрофурані (30 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (9,91 г) і каталітичну кількість 4-диметиламінопіридину. Суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом (400 мл) і промивали 5 % водним розчином HCl, водою й насиченим сольовим розчином. Після сушіння над Na₂SO₄ суміш фільтрували й розчинник випарювали в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 291B

трет-бутил 3-амінопропіл(циклопропіл)карбамат

Сполука Прикладу 291A (9,75 г) і 7M NH₃-метанол (25 мл) додавали до Ra-Ni 2800, водної суспензії (19,50 г, 332 ммоль) в 250-мл посудині високого тиску й перемішували протягом 2 годин при 30 ф/дюйм² (2,109 кг/см²) і кімнатній температурі. Суміш фільтрували через нейлонову мембрану й випарювали розчинник з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 291C

трет-бутил циклопропіл(3-(2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)пропіл)карбамат

До розчину 4-хлор-3-нітробензолсульфонамід (2,5 г) і сполуки Прикладу 291B (2,26 г) у діоксані (20 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (5 мл). Суміш перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом (400 мл) і промивали водою й насиченим сольовим розчином. Після сушіння над Na₂SO₄ суміш фільтрували й розчинник випарювали в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 291D

трет-бутил 3-(4-(N-(2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)сульфамойл)-2-нітрофеніламіно)пропіл(циклопропіл)карбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 291C замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G.

ПРИКЛАД 291E

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-(циклопропіламіно)пропіл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

До розчину сполуки Прикладу 291D (2,56 г) у дихлорметані (10 мл) додавали трифтороцтову кислоту (10 мл). Суміш перемішували протягом 2 годин. Суміш концентрували в умовах вакууму й залишок розчиняли в дихлорметані (300 мл) і промивали водним розчином NaHCO₃, водою й насиченим сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Фільтрування й випарювання розчинника давали неочищений продукт. Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом розчинення 200 мг неочищеної речовини в диметилсульфоксиді/метанолі (1:1, 10 мл) і завантажували на Gilson, C18(100A) 250×121,2 мм (10 мікрон), з використанням для елюювання 30 % ацетонітрилу до 65 % ацетонітрилу протягом 40 хвилин. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,54 (с, 1H), 8,43 (м, 2H), 7,94 (д, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,34 (м, 3H), 7,05 (д, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,29 (д, 2H), 3,43 (м, 2H), 2,96 (м, 6H), 2,73 (м, 2H), 2,22 (м, 7H), 1,87 (м, 4H), 1,38 (м, 3H), 0,94 (м, 6H), 0,62 (м, 4H).

ПРИКЛАД 292

N-([5-хлор-6-(2-метоксіетокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 292A

5-хлор-6-(2-метоксіетокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 40A замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід і використання 2-метоксиетанола замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 292B

N-([5-хлор-6-(2-метоксіетокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 292A замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,63 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,66 (дд, 1H), 6,37 (м, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,52 (м, 2H), 3,70 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,13 (шир. м, 4H), 2,88 (шир. с, 2H), 2,34 (шир. м, 4H), 2,16 (шир. м, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,40 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 293

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

ПРИКЛАД 293А

5 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 5-бром-2,3-дифторпіридина замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 293В

трет-бутил 5-фтор-6-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)піридин-3-ілкарбамат

10 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 293А замість сполуки Прикладу 248А у Прикладі 248В.

ПРИКЛАД 293С

5-фтор-6-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонілхлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 293В замість сполуки Прикладу 248В у Прикладі 248С.

15 ПРИКЛАД 293D

5-фтор-6-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 293С замість сполуки Прикладу 248С у Прикладі 248D.

ПРИКЛАД 293Е

20 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([5-фтор-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 293D замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (400 МГц, піридин-d₅) δ 13,07 (с, 1Н), 9,05 (д, 1Н), 8,44 (дд, 1Н), 8,41 (д, 1Н), 8,09 (д, 1Н), 7,67 (т, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 7,44 (м, 2Н), 7,07 (м, 2Н), 6,76 (дд, 1Н), 6,53 (д, 1Н), 6,49 (дд, 1Н), 4,21 (д, 2Н), 3,96 (дд, 2Н), 3,31 (тд, 2Н), 3,07 (м, 4Н), 2,77 (с, 2Н), 2,26 (т, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (м, 3Н), 1,58 (дд, 2Н), 1,38 (м, 4Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 294

30 N-([3-хлор-4-([1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]метокси)феніл]сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 294А

трет-бутил 4-((2-хлор-4-сульфамойлфенокси)метил)піперидин-1-карбоксилат

35 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання трет-бутил-4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилату замість (4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)метанолу в Прикладі 283А.

ПРИКЛАД 294В

трет-бутил 4-((4-(N-(2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)бензоїл)сульфамойл)-2-хлорфенокси)метил)піперидин-1-карбоксилат

40 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1Е і використання сполуки Прикладу 294А замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G.

ПРИКЛАД 294С

45 2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-N-(3-хлор-4-(піперидин-4-ілметокси)фенілсульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)бензамід

До сполуки Прикладу 294В (0,286 г) у дихлорметані (3 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 3 години реакційну суміш концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

50 ПРИКЛАД 294D

N-([3-хлор-4-([1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]метокси)феніл]сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

55 До сполуки Прикладу 294С (0,75 г) у вигляді розчину в дихлорметані (1 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (0,055 мл) з наступним додаванням 2-метоксіяцетилхлориду (6 мкл). Після перемішування протягом 10 хвилин реакційну суміш завантажували на силікагель (Reveleris 40 г) і елюювали з використанням градієнта 0,5 % до 3,5 % метанолу/дихлорметан протягом 30 хвилин (швидкість потоку = 40 мл/хвилину) з одержанням вказаної в заголовку сполуки. ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,71 (с, 1Н), 11,55-11,24 (м, 1Н), 8,06 (д, 1Н), 7,88 (д, 1Н), 7,78 (д, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 7,51 (с, 1Н), 7,48 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,21 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,67 (д, 1Н), 6,42 (дд, 1Н), 6,18 (с, 1Н), 4,42-4,32 (м, 1Н), 4,03 (дд, 4Н), 3,86-3,74 (м, 1Н), 3,28 (с, 3Н), 3,07 (с, 5Н), 2,77 (с, 3Н), 2,30-1,92 (м, 9Н), 1,77 (с, 2Н), 1,31 (д, 4Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 295

N-[(3-хлор-4-[[1-(N, N-диметилгліцил)піперидин-4-іл]метокси]феніл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 2-(диметиламіно)ацетилхлориду замість 2-метоксіяцетилхлориду в Прикладі 294D. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,58 (с, 1H), 10,35-9,94 (м, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,55 (д, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,41-7,29 (м, 3H), 7,05 (д, 3H), 6,63 (д, 1H), 6,37-6,32 (м, 1H), 6,22 (д, 1H), 4,39 (д, 1H), 3,94 (с, 6H), 3,01 (с, 6H), 2,73 (м, 4H), 2,55 (м, 5H), 2,19 (с, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,38 (с, 4H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 296

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогексил]метил]піперидин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[[тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 296A

трет-бутил 4-((4,4-диметил-2-оксоциклогексил)метил)піперидин-1-карбоксилат
3,3-Диметилциклогексанон (5,60 мл) додавали до біс(триметилсиліл)аміду натрію (45,3 мл, 1М у тетрагідрофурані) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Додавали трет-бутил 4-(бромметил)піперидин-1-карбоксилат (11,1 г) у диметилсульфоксиді (30 мл) і реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, виливали у воду (300 мл), екстрагували три рази простим ефіром і об'єднані екстракти промивали три рази водою й насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 5-20 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 296B

трет-бутил 4-((2-(4-хлорфеніл)-2-гідрокси-4,4-диметилциклогексил)метил)піперидин-1-карбоксилат

(4-Хлорфеніл)магнійбромід (14,1 мл, 1М у простому ефірі) додавали до сполуки Прикладу 296A (3,25 г) у тетрагідрофурані (40 мл) при -78°C і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин і потім давали нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Реакцію гасили за допомогою рН 7 буфера (20 мл), екстрагували 2× простим ефіром і об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 1-20 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 296C

транс-4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогексил)метил)піперидин
Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 296B замість сполуки Прикладу 1A у Прикладі 1B.

ПРИКЛАД 296D

Транс-метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогексил)метил)піперидин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 296C замість сполуки Прикладу 263G у Прикладі 263H.

ПРИКЛАД 296E

Транс-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогексил)метил)піперидин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 296D замість сполуки Прикладу 3I у Прикладі 3J.

ПРИКЛАД 296F

Транс-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогексил]метил]піперидин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[[тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 296E замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 11,36 (шир. с, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,52 (м, 3H), 7,27 (д, 2H), 7,16 (д, 2H), 7,09 (м, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,26 (м, 4H), 2,61 (м, 2H), 2,35 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 1,76 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,38 (м, 4H), 1,25 (м, 6H), 1,12 (м, 2H), 0,95 (м, 2H), 0,94 (с, 3H), 0,88 (с, 3H).

ПРИКЛАД 297

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

ПРИКЛАД 297A

6-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)-5-(трифторметил)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 288E замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у Прикладі 24A.

5 ПРИКЛАД 297B

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

10 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 297A замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,49 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,26 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,28 (дд, 1H), 6,24 (д, 1H), 4,24 (д, 2H), 3,86 (дд, 2H), 3,30 (м, 4H), 3,00 (с, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,97 (м, 2H), 1,61 (дд, 2H), 1,33 (м, 4H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 298

15 N-([5-хлор-6-((транс-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 298A

20 6-((транс-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексил)-метокси)-5-хлорпіридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (транс-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексил)метанолю замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолю й використання сполуки Прикладу 40A замість сполуки Прикладу 36A у Прикладі 36B.

ПРИКЛАД 298B

25 N-([5-хлор-6-((транс-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 298A замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. Після завершення реакції розчинник видаляли й залишок обробляли за допомогою 1:1 трифтороцтова кислота/дихлорметан протягом двох годин. Розчинники видаляли й залишок очищали за допомогою системи обернено-фазової Gilson Prep VERX з колонкою Phenomenex prep (Luna, 5 мкм, C18(2), 250×21,20 мм, 5 Å) з використанням для елюювання 20-80 % ацетонітрилу у воді з 0,1 % розчин трифтороцтової кислоти, з одержанням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,65 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,48-7,49 (м, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,37 (д, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,53 (т, 1H), 4,18 (д, 2H), 3,08 (с, 4H), 2,84 (с, 2H), 2,29 (с, 4H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,79-1,83 (м, 5H), 1,39 (т, 2H), 1,08-1,13 (м, 5H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 299

40 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-ціано-4-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 299A

3-ціано-4-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)-бензолсульфонамід

45 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 37C замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолю в Прикладі 284A.

ПРИКЛАД 299B

50 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-ціано-4-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 299A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,72 (с, 1H), 10,24-9,27 (м, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,12 (дд, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,63-7,46 (м, 3H), 7,45-7,31 (м, 3H), 7,07 (д, 2H), 6,70 (дд, 1H), 6,42 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,38 (д, 2H), 3,91-3,73 (м, 2H), 3,68-3,51 (м, 2H), 3,22-2,96 (м, 10H), 2,31-2,12 (м, 2H), 1,99 (с, 6H), 1,43 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 300

60 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([6-((транс-4-метоксициклогексил)метокси)-5-(трифторметил)піридин-3-іл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 300A

6-((транс-4-метоксициклогексил)метокси)-5-(трифторметил)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 288Е замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у використанні сполуки Прикладу 121А замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанола в Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 300В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((6-([транс-4-метоксициклогексил]метокси)-5-(трифторметил)піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 300А замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,50 (с, 1Н), 8,56 (д, 1Н), 8,23 (д, 1Н), 7,90 (д, 1Н), 7,58 (д, 1Н), 7,40 (м, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,27 (д, 1Н), 7,05 (д, 2Н), 6,61 (дд, 1Н), 6,28 (дд, 1Н), 6,24 (д, 1Н), 4,20 (д, 2Н), 3,23 (с, 3Н), 3,03 (м, 5Н), 2,73 (с, 2Н), 2,18 (м, 6Н), 1,98 (м, 5Н), 1,80 (м, 3Н), 1,39 (т, 2Н), 1,09 (м, 4Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 301

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((6-([цис-4-метоксициклогексил]метокси)-5-(трифторметил)піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 301А

6-([цис-4-метоксициклогексил]метокси)-5-(трифторметил)-піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 288Е замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у використанні сполуки Прикладу 121А замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанола в Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 301В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((6-([цис-4-метоксициклогексил]метокси)-5-(трифторметил)піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-
піроло[2,3b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 301А замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,49 (м, 1Н), 8,54 (м, 1Н), 8,23 (д, 1Н), 7,91 (д, 1Н), 7,59 (д, 1Н), 7,40 (м, 1Н), 7,34 (м, 2Н), 7,27 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,61 (дд, 1Н), 6,29 (дд, 1Н), 6,24 (д, 1Н), 4,20 (д, 2Н), 3,37 (м, 2Н), 3,19 (с, 3Н), 3,00 (с, 4Н), 2,73 (с, 2Н), 2,18 (м, 6Н), 1,96 (с, 2Н), 1,80 (м, 3Н), 1,50 (дд, 2Н), 1,37 (м, 6Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 302

N-([5-хлор-6-([4,4-дифтор-1-гідроксициклогексил]метокси)піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперидин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 302А

4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперидин

Сполуку Прикладу 296В (1,0 г) перемішували в дихлорметані (15 мл) і трифтороцтовій кислоті (15 мл) при 35°C протягом 48 годин. Суміш концентрували, здійснювали її поглинання в дихлорметан (100 мл) і перемішували й повільно додавали насичений розчин Na₂CO₃ (20 мл). Розчин розділяли й органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 302В

метил 2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперидин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 302А замість сполуки Прикладу 263G у Прикладі 263Н.

ПРИКЛАД 302С

2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперидин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 302В замість сполуки Прикладу 3І у Прикладі 3J.

ПРИКЛАД 302D

1,1-дифтор-4-метиленициклогексан

Бутиллітій (12,32 мл, 2,5 М розчин у гексані) додавали до розчину метилтрифенілфосфонійхлориду (9,63 г) у тетрагідрофурані (50 мл) при 0°C і реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин. Потім додавали 4, 4-дифторциклогексанон (3,76 г) у діоксані (150 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали воду (3 мл) і потім повільно додавали гексан (150 мл), реакційну суміш фільтрували й розчин використовували на наступній стадії.

ПРИКЛАД 302Е

4,4-дифтор-1-(гідроксиметил)циклогексанол

До розчину із Прикладу 302D додавали воду (75 мл), потім додавали N-метилморфолін-N-оксид (6,4 мл, 50 % розчин у воді) і OsO₄ (14,2 г, 2,5 % мас. розчин у трет-бутанол) і реакційну суміш перемішували протягом 96 годин при 50°C. Розчин охолоджували до кімнатної температури, обробляли насиченим водним розчином Na₂S₂O₃ (100 мл) протягом 30 хвилин і потім підкислювали за допомогою концентрованого водного розчину HCl. Розчин потім екстрагували три рази етилацетатом і органічні шари об'єднували, промивали розчином 1М HCl і насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищену суміш хроматографували на силікагелі з використанням 10-100 % етилацетату в гексані й потім 5 % метанолу в етилацетаті з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 302F

5-хлор-6-((4,4-дифтор-1-гідроксициклогексил)метокси)піридин-3-сульфонамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 302E замість тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу й використання сполуки Прикладу 40A замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонаміду в Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 302G

N-((5-хлор-6-((4,4-дифтор-1-гідроксициклогексил)метокси)піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-((4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперидин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 302C замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 302F замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,65 (шир. с, 2H), 8,51 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,53 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,69 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,10 (м, 4H), 2,88 (м, 1H), 2,33 (м, 2H), 2,15 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,91 (м, 2H), 1,73 (м, 4H), 1,52 (м, 1H), 1,40 (м, 2H), 1,31 (м, 1H), 0,93 (с, 3H), 0,91 (м, 2H).

ПРИКЛАД 303

N-((3-хлор-4-([транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил]-метокси)феніл)сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 303A

транс-4-(морфоліноциклогексил)метанол

До трет-бутил транс-4-(гідроксиметил)циклогексилкарбамату (0,500 г) додавали хлористий водень (4,0М у діоксані, 2,2 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години й концентрували. Отриману тверду речовину розчиняли в ацетонітрилі (4 мл) і обробляли N, N-діізопропілетиламіном (1,523 мл), потім 1-бром-2-(2-брометокси)етаном (0,556 г) і нагрівали до 60 °C. Після перемішування протягом ночі реакційну суміш концентрували, завантажували на силікагель (Reveleris 40 г) і елюювали з використанням градієнта 1 % до 10 % метанолу/дихлорметан протягом 30 хвилин (швидкість потоку = 40 мл/хв) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 303B

3-хлор-4-(((1г, 4г)-4-морфоліноциклогексил)метокси)-бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 303A замість (4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)метанолу в Прикладі 283A.

ПРИКЛАД 303C

N-((3-хлор-4-([транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил]метокси)-феніл)сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 303B замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,65 (с, 1H), 10,96-10,59 (м, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,50 (дд, 3H), 7,38-7,30 (м, 2H), 7,15-6,99 (м, 3H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,91 (д, 2H), 3,64 (с, 4H), 3,04 (с, 4H), 2,73 (с, 7H), 2,18 (с, 6H), 1,93 (м, 6H), 1,80-1,65 (м, 1H), 1,32 (м, 6H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 304

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-циклопропіл(1,3-тіазол-5-илметил)аміно]пропіл)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

До розчину сполуки Прикладу 291E (95 мг) у дихлорметані (2 мл) і оцтовій кислоті (0,5 мл) додавали тіазол-5-карбальдегід (13 мг) з наступним додаванням триацетоксиборогідриду натрію (35 мг). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли дихлорметаном (300 мл) і промивали водним розчином NaHCO₃, водою й насиченим сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Фільтрування й випарювання розчинника давали неочищений продукт, який розчиняли в диметилсульфоксиді/метанолі (6 мл, 1:1) і завантажували на Gilson, C18(100A) 250×121,2 мм

(10 мікрон) з 30 % ацетонітрилу до 65 % ацетонітрилу протягом 40 хвилин. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,57 (м, 2H), 8,03 (д, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,49 (м, 3H), 7,35 (м, 2H), 7,02 (м, 3H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,05 (д, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 2,18 (м, 7H), 1,95 (с, 2H), 1,79 (м, 3H), 1,37 (м, 3H), 0,92 (с, 6H), 0,45 (м, 4H).

ПРИКЛАД 305

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

ПРИКЛАД 305A

3-хлор-4-((транс-4-гідроксициклогексил)метокси)-бензолсульфонамід

(Транс-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексил)метанол (275 мг, одержували відповідно до процедур, описаних в WO 2008/124878) і 3-хлор-4-фторбензолсульфонамід (259 мг) у тетрагідрофурані (15 мл) обробляли гідридом натрію (180 мг, 60 %) протягом ночі. Реакцію гасили водою (1 мл) і додавали трифтороцтову кислоту (4 мл). Отриману суміш перемішували протягом 1 години й концентрували. Залишок розтирали в порошок з водою й метанолом з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 305B

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

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 305A замість сполуки Прикладу 11B. ^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,71 (с, 1H), 11,38 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,51-7,55 (м, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,18 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,42 (дд, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,54 (д, 1H), 3,91 (д, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,17 (д, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,78-1,90 (м, 4H), 1,63-1,75 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 1,00-1,25 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 306

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

ПРИКЛАД 306A

3-хлор-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)-бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 4-фтор-3-хлорбензолсульфонаміду замість 4-хлор-3-нітробензолсульфонаміду, використання (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанаміну замість дигідрохлориду 4-метилпіперазин-1-аміну й використання основи Хуніга замість $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2, \text{N}^2$ -тетраметилетан-1,2-діаміну в Прикладі 6A.

ПРИКЛАД 306B

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

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 306A замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,80 (с, 1H), 11,17 (шир. с, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,58 (дд, 1H), 7,53 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,03 (д, 2H), 6,74 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,42 (м, 1H), 6,40 (т, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,24 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 3,06 (шир. м, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,17 (шир. м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,83 (м, 1H), 1,59 (шир. м, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,20 (ддд, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 307

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-(трифторметил)феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 307A

4-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)-3-(трифторметил)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 4-фтор-3-(трифторметил)бензолсульфонаміду замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонаміду й використання сполуки Прикладу 37C замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 307B

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-(трифторметил)феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 307A замість сполуки Прикладу 1F у

Прикладі 1G. ^1H ЯМР (400 МГц, піридин- d_5) δ 13,07 (с, 1H), 8,78 (д, 1H), 8,58 (дд, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,06 (м, 2H), 6,74 (дд, 1H), 6,51 (м, 2H), 4,21 (д, 2H), 3,87 (м, 2H), 3,78 (тд, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,25 (т, 2H), 2,13 (м, 4H), 1,95 (м, 6H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

5 ПРИКЛАД 308

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-циклопропіл(2,2,2-трифторетил)аміно]пропіл)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 308A

10 4-(3-(циклопропіламіно)пропіламіно)-3-нітробензолсульфонамід

До розчину сполуки Прикладу 291C (4,14 г) у дихлорметані (10 мл) додавали трифтороцтову кислоту (10 мл). Суміш перемішували протягом 2 годин. Суміш концентрували в умовах вакууму й залишок розчиняли в дихлорметані (300 мл) і промивали водним розчином NaHCO_3 , водою й насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Фільтрування й випарювання розчинника давали вказану в заголовку сполуку.

15 ПРИКЛАД 308B

4-(3-(циклопропіл(2,2,2-трифторетил)аміно)пропіламіно)-3-нітробензолсульфонамід

До розчину сполуки Прикладу 308A (314 мг) у дихлорметані (6 мл) додавали 2,2,2-трифторетил трифторметансульфонат (255 мг) і N, N-діізопропілетиламін (258 мг). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли дихлорметаном (300 мл) і промивали водним розчином NaHCO_3 , водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Фільтрування й випарювання розчинника давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 308C

25 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-циклопропіл(2,2,2-трифторетил)аміно]пропіл)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 308B замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 11,38 (м, 1H), 8,55 (д, 2H), 8,03 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,05 (м, 3H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,82 (м, 4H), 2,18 (м, 7H), 1,38 (м, 2H), 0,92 (с, 6H), 0,44 (м, 4H).

ПРИКЛАД 309

35 N-([3-хлор-4-([1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси)феніл]сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

До розчину сполуки Прикладу 294B (0,150 г) у дихлорметані (2 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1 мл). Після перемішування протягом 1 години реакційну суміш концентрували й сушили в умовах високого вакууму. Залишок розчиняли в дихлорметані (2 мл) і обробляли триацетоксиборогідридом натрію (0,050 г) і оксетан-3-оном (0,017 г) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 (20 мл) і екстрагували в дихлорметан (50 мл). Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином (25 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували. Хроматографія на силікагелі (Reveleris 40 г) і елювання з використанням градієнта 0,5 % до 5 % метанолу/дихлорметан протягом 30 хвилин (швидкість потоку = 40 мл/хв) давали вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,70 (с, 1H), 11,21 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,87 (д1H), 7,75 (дд, 1H), 7,61-7,42 (м, 3H), 7,42-7,26 (м, 2H), 7,18 (д, 1H), 7,14-6,97 (м, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,41 (дд, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,51 (дт, 4H), 3,99 (д, 2H), 3,56-3,32 (м, 1H), 3,06 (с, 4H), 2,89-2,68 (м, 4H), 2,16 (д, 6H), 2,01-1,69 (м, 7H), 1,50-1,07 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 310

50 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3,5-дифтор-4-([4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл]метокси)феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 310A

3,5-дифтор-4-((4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)бензолсульфонамід

55 Сполуку Прикладу 37C (0,423 г) у тетрагідрофурані (30 мл) обробляли за допомогою NaN (60 % дисперсія в маслі) (0,480 г), перемішували протягом 20 хвилин при температурі навколишнього середовища, обробляли 3,4,5-трифторбензолсульфонамідом (0,633 г) і перемішували протягом 30 хвилин. Додавали N, N-диметилацетамід (15 мл) для поліпшення розчинності речовин, які беруть участь у реакції, і перемішування продовжували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Додавали додаткову кількість NaN (60 % дисперсія в маслі) (0,480 г) і N, N-диметилацетаміду (15 мл) і суміш нагрівали протягом ночі при 50°C. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH_4Cl і потім розподіляли між насиченим

водним розчином NH_4Cl і етилацетатом. Органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували й концентрували. Концентрат хроматографували на амін-функціоналізованому силікагелі з використанням 0 до 2 % метанолу в CH_2Cl_2 як елюенту. Залишок піддавали подальшому очищенню за допомогою обернено-фазової ВЕРХ на колонці C18 з використанням градієнта 10-70 % ацетонітрилу/0,1 % розчин трифтороцтової кислоти у воді з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 310В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3,5-дифтор-4-([4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 310A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ^1H ЯМР (500 МГц, піридин- d_5) δ 13,06 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,11 (м, 2H), 8,08 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,50 (дд, 1H), 4,26 (д, 2H), 3,85 (дд, 1H), 3,83 (дд, 1H), 3,74 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,87 (м, 4H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 311

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно)пропіл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 311А

4-(3-(циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно)пропіламіно)-3-нітробензолсульфонамід

До розчину сполуки Прикладу 308А (314 мг) у дихлорметані (5 мл) додавали оксетан-3-он (72 мг) з наступним додаванням триацетоксиборогідриду натрію (318 мг). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли дихлорметаном (300 мл) і промивали водним розчином NaHCO_3 , водою й насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Після фільтрування й випарювання розчинника одержували неочищену вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 311В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно)пропіл]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 311А замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,65 (с, 1H), 11,37 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,03 (м, 3H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,62 (м, 2H), 4,48 (т, 2H), 3,98 (м, 1H), 3,37 (м, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,73 (д, 2H), 2,59 (м, 2H), 2,23 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,74 (м, 3H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H), 0,41 (м, 4H).

ПРИКЛАД 312

N-([3-хлор-4-([1-(1-метил-L-пролил)піперидин-4-іл]метокси)феніл]сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

До сполуки Прикладу 294В (0,065 г) додавали хлористий водень (4,0М у діоксані, 0,339 мл) і декілька крапель метанолу. Через 30 хвилин реакційну суміш концентрували й додавали (S)-1-метилпіролідин-2-карбонову кислоту (0,013 г), гідрохлорид N^1 -((етиліміно)метилден)- N^3 , N^3 -диметилпропан-1,3-діаміну (0,026 г), суспендовані в дихлорметані (0,5 мл), з наступним додаванням діізопропілетиламіну (0,036 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі. Після перемішування протягом ночі реакційну суміш завантажували на силікагель (Reveleris 40 г) і елюювали з використанням градієнта 1 % до 10 % метанолу (утримуючого 1Н NH_3)/дихлорметан протягом 30 хвилин (швидкість потоку = 40 мл/хвилин) з одержанням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,51 (с, 1H), 10,00-9,22 (м, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,44-7,38 (м, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,29 (д, 1H), 7,12-7,01 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,61 (дд, 1H), 6,31 (дд, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,85 (д, 1H), 4,40 (с, 1H), 3,92 (с, 4H), 3,17-2,89 (м, 8H), 2,73 (с, 4H), 2,38 (с, 3H), 2,18 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,57 (с, 2H), 1,39 (с, 2H), 1,22 (м, 2H), 0,96 (м, 6H).

ПРИКЛАД 313

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3,4-дифтор-5-([4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 313А

3,4-дифтор-5-([4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)-бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді побічного продукту в Прикладі 310А.

ПРИКЛАД 313В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3,4-дифтор-5-[(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 313A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (400 МГц, піридин-d₅) δ 13,05 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,98 (м, 2H), 7,66 (м, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,77 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (дд, 1H), 4,12 (д, 2H), 3,83 (м, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,08 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,15 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,82 (м, 4H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 314

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

ПРИКЛАД 314A

(S)-5-хлор-6-((4-циклопропілморфолін-2-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Розчин сполуки Прикладу 244B (250 мг), безводного метанолу (6 мл), (1-етоксициклопропокси)триметилсилану (0,474 мл) і оцтової кислоти (0,509 мл) нагрівали при 70°C протягом 30 хвилин. Після охолодження до температури навколишнього середовища додавали ціаноборогідрид натрію (112 мг) і суміш перемішували протягом 18 годин. Додавали додаткову кількість ціаноборогідриду натрію (75 мг) і перемішування продовжували 18 годин. Реакційну суміш концентрували й залишок розподіляли між метиленхлоридом і насиченим розчином бікарбонату натрію. Неочищений продукт виділяли з висушеного метиленхлоридного шару й очищали на силікагелі й елюювали з використанням ступінчастого градієнта 1, 2,5, 5, 10 % метанолу в метиленхлориді з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 314B

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

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 314A замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (400 МГц, піридин-d₅) δ 12,98 (с, 1H), 9,09 (д, 1H), 8,69 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,66-7,64 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,53 (м, 1H), 6,48 (м, 1H), 5,72 (шир. с, 1H), 4,62-4,57 (м, 1H), 4,51-4,47 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,85 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,08-3,01 (м, 5H), 2,77 (с, 2H), 2,69 (м, 1H), 2,39-2,24 (м, 4H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,57 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (м, 6H), 0,48-0,3 (м, 4H).

ПРИКЛАД 315

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперидин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 302C замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,70 (с, 1H), 11,35 (шир. с, 1H), 8,61 (м, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,45-7,57 (м, 3H), 7,33 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,01 (д, 2H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,53 (м, 2H), 3,27 (м, 4H), 2,63 (м, 2H), 2,04 (м, 2H), 1,91 (с, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,62 (м, 4H), 1,45 (м, 2H), 1,38 (м, 2H), 1,27 (м, 1H), 1,23 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 316

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперидин-1-іл)-N-({3-хлор-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 316A

3-хлор-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу замість (4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)метанолу в Прикладі 283A.

ПРИКЛАД 316B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперидин-1-іл)-N-({3-хлор-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметокси)феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 302C замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 316A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,77 (с, 1H), 11,35 (шир. с, 1H), 8,06 (м, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,53 (т, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,22 (д, 1H), 7,01 (д, 2H), 6,66 (дд, 1H), 6,42 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 3,99 (д, 2H), 3,88 (дд, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,34 (м, 4H), 2,62 (м, 2H), 2,04 (м, 4H), 1,76 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,46 (м, 2H), 1,38 (м, 4H), 0,92 (с, 6H), 0,75 (м, 2H).

ПРИКЛАД 317

метил 2-[[4-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл]-2-нітрофеніл)аміно]метил]морфолін-4-карбоксилат

5 ПРИКЛАД 317А

метил 2-((2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання метилхлорформіату замість метилйодиду в Прикладі 134В.

ПРИКЛАД 317В

10 метил 2-[[4-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл]-2-нітрофеніл)аміно]метил]морфолін-4-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 317А замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹Н ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,00 (с, 1Н), 9,26 (д, 1Н), 8,84 (т, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,35 (д, 1Н), 8,12 (д, 1Н), 7,66 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,91 (шир. с, 1Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,54 (д, 1Н), 6,48 (м, 1Н), 4,29-4,03 (м, 1Н), 3,89-3,70 (м, 3Н), 3,71 (с, 3Н), 3,55-3,38 (м, 3Н), 3,07 (м, 4Н), 2,96 (дт, 1Н), 2,86 (дд, 1Н), 2,77 (с, 2Н), 2,26 (м, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 318

20 2-[[4-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл]-2-нітрофеніл)аміно]метил]-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід

ПРИКЛАД 318А

N-етил-N-метил-2-((2-нітро-4-сульфамойлфеніламіно)-метил)морфолін-4-карбоксамід

25 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання N-метил-N-етилкарбамілхлориду замість метилйодиду в Прикладі 134В.

ПРИКЛАД 318В

30 2-[[4-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл]-2-нітрофеніл)аміно]метил]-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 318А замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹Н ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,00 (с, 1Н), 9,26 (д, 1Н), 8,86 (т, 1Н), 8,44 (д, 1Н), 8,33 (дд, 1Н), 8,12 (д, 1Н), 7,67 (т, 1Н), 7,64 (д, 1Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,91 (д, 1Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,54 (д, 1Н), 6,48 (м, 1Н), 3,92-3,85 (м, 2Н), 3,75 (д, 1Н), 3,62 (дт, 1Н), 3,55-3,48 (м, 1Н), 3,45-3,39 (м, 2Н), 3,21 (кв., 2Н), 3,07 (м, 4Н), 2,99 (дт, 1Н), 2,90 (дд, 1Н), 2,77 (с, 2Н), 2,76 (с, 3Н), 2,26 (м, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 1,06 (т, 3Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 319

40 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]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 319А

4-((4-(метилсульфоніл)морфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

45 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання метансульфонілхлориду замість метилйодиду в Прикладі 134В.

ПРИКЛАД 319В

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]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

50 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 319А замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹Н ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,00 (с, 1Н), 9,25 (д, 1Н), 8,84 (т, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,32 (дд, 1Н), 8,13 (д, 1Н), 7,67 (т, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,92 (д, 1Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,54 (д, 1Н), 6,48 (м, 1Н), 3,99 (м, 1Н), 92-3,88 (м, 2Н), 3,64 (м, 2Н), 3,56 (м, 1Н), 3,50 (м, 1Н), 3,07 (м, 4Н), 3,04 (с, 3Н), 2,95-2,88 (м, 2Н), 2,77 (с, 2Н), 2,26 (м, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 320

60 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]-метил)піперазин-1-іл)-N-[[4-([3-циклобутил(циклопропіл)-аміно]пропіл)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 320А

4-(3-(циклобутил(циклопропіл)аміно)пропіламіно)-3-нітробензолсульфонамід

До розчину сполуки Прикладу 308A (314 мг) у дихлорметані (5 мл) додавали циклобутанон (70 мг) з наступним додаванням триацетоксиборогідриду натрію (318 мг). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли дихлорметаном (300 мл) і промивали водним розчином NaHCO_3 , водою й насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Після фільтрування й випарювання розчинника одержували вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 320B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([3-циклобутил(циклопропіл)-аміно]пропіл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 320A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,65 (с, 1H), 8,70 (м, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,03 (м, 3H), 6,66 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,37 (кв., 2H), 3,06 (м, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,63 (м, 2H), 2,21 (м, 8H), 1,82 (м, 3H), 1,53 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (м, 6H), 0,41 (м, 4H).

ПРИКЛАД 321

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-іл]-метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 321A

етил 5,5-дифтор-2-оксоциклогексанкарбоксилат

До розчину діетил 4,4-дифторгептандіоату (4,3 г) у толуолі (50 мл) додавали 2-метилпропан-2-олят калію (2,87 г) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію гасили 1н водним розчином HCl (100 мл) і екстрагували діетиловим ефіром (150 мл). Ефірний шар промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Хроматографія на силікагелі (Reveleris 40 г) і елюювання з використанням градієнта 1 % до 5 % етилацетату/гексан давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 321B

етил 5,5-дифтор-2-(трифторметилсульфонілокси)циклогекс-1-енкарбоксилат

До розчину сполуки Прикладу 321A (2,37 г) у дихлорметані (40 мл) при 0 °C додавали N, N-діізопропілетиламін (5,02 мл) з наступним додаванням трифторметансульфонового ангідриду (2,33 мл) і реакційній суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури. Після перемішування протягом ночі реакцію гасили за допомогою 10 мл води, потім 1н водного розчину HCl (100 мл). Реакційну суміш екстрагували дихлорметаном (3×75 мл) і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл) і концентрували. Хроматографія на силікагелі (Reveleris 40 г) і елюювання з використанням градієнта 1 % до 25 % етилацетату/гексан давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 321C

етил 2-(4-хлорфеніл)-5,5-дифторциклогекс-1-енкарбоксилат

Розчин сполуки Прикладу 321B (3,47 г), 4-хлорфенілборонової кислоти (1,925 г) і фториду цезію (3,43 г) в 30 мл 1,2-диметоксиетана й 15 мл етанолу дегазували азотом протягом 5 хвилин. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,237 г) і реакційну суміш нагрівали до 70 °C. Реакційну суміш розбавляли простим ефіром (200 мл) і промивали 1н водним розчином HCl (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Хроматографія на силікагелі (Reveleris 40 г) і елюювання з використанням градієнта 1 % до 8 % етилацетату/гексан протягом 40 хвилин давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 321D

(2-(4-хлорфеніл)-5,5-дифторциклогекс-1-еніл)метанол

До розчину сполуки Прикладу 321C (1,84 г) у діетиловому ефірі (25 мл) при 0 °C додавали алюмогідрид літію (1,0М, 4,28 мл). Реакцію гасили додаванням по краплях води, потім додавали 1н водний розчин HCl (50 мл) і реакційну суміш розбавляли діетиловим ефіром (100 мл). Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином (50 мл) сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 321E

2-(4-хлорфеніл)-5,5-дифторциклогекс-1-енкарбальдегід

До розчину сполуки Прикладу 321D (1,38 г) у дихлорметані (25 мл) додавали періодинан Десс-Мартіна (2,489 г) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакцію гасили 1н водним розчином NaOH (75 мл) і продукт екстрагували в дихлорметан (2×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (75 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Хроматографія на

силікагелі (Reveris 80 г) і елюювання з використанням градієнта 1 % до 10 % етилацетату/гексан протягом 40 хвилин давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 321F

метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-дифторциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 321E замість сполуки Прикладу 15E у Прикладі 15G.

ПРИКЛАД 321G

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-дифторциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 321F замість сполуки Прикладу 15G у Прикладі 15H.

ПРИКЛАД 321H

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 321G замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,74-11,63 (м, 1H), 11,53-11,29 (м, 1H), 8,57 (д, 2H), 8,05 (д, 1H), 7,85-7,77 (м, 1H), 7,49 (д, 3H), 7,38 (д, 2H), 7,16-7,06 (м, 3H), 6,73-6,64 (м, 1H), 6,43-6,36 (м, 1H), 6,21-6,14 (м, 1H), 3,93-3,77 (м, 2H), 3,29 (д, 4H), 3,07 (с, 4H), 2,79-2,57 (м, 4H), 2,45 (дд, 2H), 2,19 (с, 6H), 1,99-1,80 (м, 1H), 1,70-1,54 (м, 2H), 1,38-1,13 (м, 2H).

ПРИКЛАД 322

N-((3-хлор-4-((4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)метокси)феніл)сульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 322A

трет-бутил 4-фтор-4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат

1-Трет-бутил 4-етил 4-фторпіперидин-1,4-дикарбоксилат (2 г) брали для поглинання в тетрагідрофуран (20 мл) і охолоджували на крижаній бані. Додавали по краплях алюмогідрид літію (1,0М у діоксані, 5,09 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію гасили водою й водним розчином 1М NaOH і потім перемішували ще протягом 1 години при кімнатній температурі. Суміш екстрагували етилацетатом і екстракти об'єднували й промивали водою й насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували в умовах вакууму. Неочищений продукт використовували без додаткового очищення.

ПРИКЛАД 322B

трет-бутил 4-((2-хлор-4-сульфамойлфеноксид)метил)-4-фторпіперидин-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 322A замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу і використання 3-хлор-4-фторбензолсульфонамід замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 322C

3-хлор-4-((4-фторпіперидин-4-іл)метокси)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 322B замість сполуки Прикладу 1A у Прикладі 1B.

ПРИКЛАД 322D

3-хлор-4-((4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)метокси)бензолсульфонамід

До розчину сполуки Прикладу 322C (830 мг) у тетрагідрофурані (15 мл) і оцтовій кислоті (5 мл) додавали оксетан-3-он (163 мг) і МР-ціаноборогідрид (2,38 ммоль/г, 1,9 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш потім фільтрували й фільтрат концентрували в умовах вакууму. Залишок суспендували в простому ефірі й твердий продукт збирали фільтруванням.

ПРИКЛАД 322E

N-((3-хлор-4-((4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)метокси)феніл)сульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 322D замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,71 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,52 (т, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,42 (м, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,55 (т, 2H), 4,44 (т, 2H), 4,24 (д, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,07 (шир. с, 4H), 2,74 (м, 2H), 2,59 (м, 2H), 2,14 (м, 7H), 1,95 (м, 4H), 1,78 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 323

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-хлор-4-(тетрагідрофуран-3-ілметокси)феніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід
ПРИКЛАД 323А

5 3-хлор-4-((тетрагідрофуран-3-іл)метокси)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 4-фтор-3-хлорбензолсульфонамід замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід і використання (тетрагідрофуран-3-іл)метанолу замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24А, за винятком того, що в даному прикладі використовували диметилформамід замість

10 тетрагідрофурану й реакційну суміш нагрівали при 70 °С протягом двох днів.

ПРИКЛАД 323В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-хлор-4-(тетрагідрофуран-3-ілметокси)феніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

15 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 323А замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,73 (с, 1Н), 8,07 (д, 1Н), 7,89 (д, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,59 (д, 1Н), 7,51 (дд, 1Н), 7,49 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,23 (д, 1Н), 7,03 (д, 2Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,42 (м, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 4,07 (м, 2Н), 3,80 (м, 2Н), 3,68 (м, 1Н), 3,56 (м, 1Н), 3,10 (шир. м, 4Н), 2,85 (шир. с, 2Н), 2,69 (м, 1Н), 2,32 (шир. м, 4Н), 2,17 (шир. м, 2Н), 2,02 (м, 1Н), 1,96 (с, 2Н), 1,69 (м, 1Н), 1,40 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

20 ПРИКЛАД 324

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-((транс-4-гідроксициклогексил)метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 324А

25 4-((транс-4-гідроксициклогексил)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 120А замість сполуки Прикладу 39В у Прикладі 39С.

ПРИКЛАД 324В

30 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-іл]-метил)піперазин-1-іл)-N-([4-((транс-4-гідроксициклогексил)-метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 321G замість сполуки Прикладу 1Е і використання сполуки Прикладу 324А замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1Н), 11,41 (с, 1Н), 8,65-8,50 (м, 2Н), 8,05 (д, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,60-7,44 (м, 3Н), 7,41-7,34 (м, 2Н), 7,14-7,02 (м, 3Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,17 (д, 1Н), 4,50 (д, 1Н), 3,23 (т, 2Н), 3,06 (с, 4Н), 2,70 (д4Н), 2,44 (с, 2Н), 2,33-1,94 (м, 6Н), 1,78 (дд, 4Н), 1,51 (д, 2Н), 1,23 (с, 2Н), 1,16-0,92 (м, 2Н).

ПРИКЛАД 325

40 N-([3-хлор-4-([4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]феніл)сульфоніл)-4-(4-([9-(4-хлорфеніл)-3-(оксетан-3-іл)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 325А

метил 2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-4-(4-((9-(4-хлорфеніл)-3-(оксетан-3-іл)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

45 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання оксетан-3-ону замість 1,3-дифторпропан-2-ону в Прикладі 265G.

ПРИКЛАД 325В

2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-4-(4-((9-(4-хлорфеніл)-3-(оксетан-3-іл)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

50 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 325А замість сполуки Прикладу 15G у Прикладі 15Н.

ПРИКЛАД 325С

55 N-([3-хлор-4-([4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метокси]феніл)сульфоніл)-4-(4-([9-(4-хлорфеніл)-3-(оксетан-3-іл)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-8-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 325В замість сполуки Прикладу 1Е і використання сполуки Прикладу 286А замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 1Н), 11,13 (с, 1Н), 8,05 (д, 1Н), 7,87 (д, 1Н), 7,80-7,70 (м, 1Н), 7,59-7,46 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,21 (д, 1Н), 7,11-7,03 (м, 2Н), 6,66 (д, 1Н), 6,41 (дд, 1Н), 6,18 (д, 1Н), 4,50 (дд, 4Н), 4,26 (д, 2Н), 3,85-3,69 (м, 2Н), 3,61 (д, 3Н), 3,05 (с, 4Н), 2,69 (с, 2Н), 2,37 (с, 4Н), 2,17 (с, 6Н), 2,04 (с, 2Н), 1,87 (д, 4Н), 1,49 (д, 6Н).

ПРИКЛАД 326

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[(2R)-4-циклопропілморфолін-2-іл]метил}аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 326A

5 (R)-4-((4-циклопропілморфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 258E замість сполуки Прикладу 173A у Прикладі 173B.

ПРИКЛАД 326B

10 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[(2R)-4-циклопропілморфолін-2-іл]метил}аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 326A замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,00 (с, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,88 (т, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,94 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 3,88 (д, 1H), 3,84-3,81 (м, 1H), 3,59 (дт, 1H), 3,50-3,40 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,93 (д, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,69 (д, 1H), 2,34 (дт, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,21 (т, 1H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,58 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H), 0,45-0,39 (м, 4H).

ПРИКЛАД 327

20 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[(2S)-4-циклопропілморфолін-2-іл]метил}аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 327A

(S)-4-((4-циклопропілморфолін-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

25 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 259E замість сполуки Прикладу 173A у Прикладі 173B.

ПРИКЛАД 327B

30 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[(2S)-4-циклопропілморфолін-2-іл]метил}аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 327A замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,00 (с, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,88 (т, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,94 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 3,88 (д, 1H), 3,84-3,81 (м, 1H), 3,59 (дт, 1H), 3,50-3,40 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,93 (д, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,69 (д, 1H), 2,34 (дт, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,21 (т, 1H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,58 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H), 0,45-0,39 (м, 4H).

ПРИКЛАД 328

4-(4-{[5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 328A

40 спіро[2.5]октан-5-он

До розчину 3-етоксициклогекс-2-енону (48,1 мл) у простому ефірі (1000 мл) додавали ізопропоксид титану(IV) (110 мл) з наступним додаванням етилмагнійброміду (357 мл) при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища й потім гасили водою (500 мл). Органічний шар відділяли (декантували) і водний шар екстрагували простим ефіром (3×300 мл). Об'єднані екстракти частково концентрували до приблизно 300 мл. Додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (3,0 г) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш потім промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, сушили (MgSO₄), фільтрували й концентрували. Концентрат очищали фракційною дистиляцією (1-а фракція т. кип. 27°C при 23 тор (не містила продукт), 2-а фракція (продукт) т. кип. 75°C при 8 тор).

ПРИКЛАД 328B

5-хлорспіро[2.5]окт-5-ен-6-карбальдегід

55 N, N-диметилформамід (2,1 мл) у дихлорметані (3,2 мл) при -5°C повільно обробляли за допомогою POCl₃ (2,33 мл), підтримуючи температуру бані нижче 0°C. Охолоджувальну баню видаляли й суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин. Реакційну суміш повертали на охолоджувальну баню й до реакційної суміші повільно додавали сполуку Прикладу 328A (2,484 г) у дихлорметані (4 мл). Реакційну суміш нагрівали при 45°C протягом 15 годин, охолоджували до кімнатної температури й потім виливали в суміш льоду й насиченого водного розчину ацетату натрію. Коли лід станув, суміш екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ і насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували й концентрували. Концентрат

хроматографували з використанням як елюентів 0 до 10 % CH₂Cl₂ у гексані, потім 25 % CH₂Cl₂ у гексані й потім 100 % CH₂Cl₂.

ПРИКЛАД 328С

5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-карбальдегід

- 5 Сполуку Прикладу 328В (2,9 г), 4-хлорфенілборонову кислоту (2,87 г), ацетат паладію(II) (0,103 г), K₂CO₃ (5,28 г) і тетрабутиламонійбромід (4,93 г) об'єднували в 100-мл круглодонній колбі з водою (17,0 мл). Колбу продували азотом і перемішували при 45 °С протягом 14 годин. Реакційну суміш розподіляли між насиченим сольовим розчином і діетиловим ефіром. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували через шар целіту, концентрували й хроматографували на силікагелі з використанням 0 до 2 % етилацетату в гексані як елюенту.

ПРИКЛАД 328D

метил 2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-4-(4-((5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

- 15 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 15F замість трет-бутилпіперазинкарбоксилату й використання сполуки Прикладу 328С замість 4-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду в Прикладі 1A.

ПРИКЛАД 328E

гідрохлорид 2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-4-(4-((5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл)метил)піперазин-1-іл)бензойної кислоти

- 20 Сполуку Прикладу 328D (0,85 г) у суміші тетрагідрофурану (4,8 мл), метанолу (2,4 мл) і води (2,4 мл) обробляли за допомогою LiOH•H₂O (0,184 г) і нагрівали протягом ночі при 50°C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували для видалення тетрагідрофурану й метанолу й підкислювали 1 н водним розчином HCl, викликаючи осадження продукту. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали водою й сушили протягом ночі у вакуумній печі при 80 °С з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 328F

4-(4-([5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл)метил]піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

- 30 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 328E замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-*d*₅) δ 13,07 (с, 1H), 9,32 (д, 1H), 8,68 (т, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,38 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,10 (м, 2H), 6,91 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,51 (м, 2H), 3,97 (дд, 2H), 3,30 (тд, 2H), 3,16 (т, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,81 (с, 2H), 2,37 (т, 2H), 2,16 (м, 4H), 2,11 (с, 2H), 1,81 (м, 1H), 1,58 (дд, 2H), 1,45 (т, 2H), 1,32 (кв.д, 2H), 0,38 (с, 4H).

ПРИКЛАД 329

N-([5-хлор-6-({4-[циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно]циклогексил}метокси)піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

- 40 ПРИКЛАД 329A

етил 4-(циклопропіламіно)циклогексанкарбоксилат

- 45 До розчину етил 4-оксоциклогексанкарбоксилата (3,4 г) у дихлорметані (30 мл) додавали циклопропанамін (1,14 г) з наступним додаванням триацетоксиборогідриду натрію (4,24 г). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли дихлорметаном (300 мл) і промивали 2н розчином NaOH, водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Фільтрування й випарювання розчинника давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 329B

етил 4-(циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно)циклогексан-карбоксилат

- 50 До розчину сполуки Прикладу 329A (1,05 г) у дихлорметані (10 мл) додавали оксетан-3-он (0,358 г) з наступним додаванням триацетоксиборогідриду натрію (1,05 г). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли дихлорметаном (300 мл) і промивали 2н водним розчином NaOH, водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Фільтрування й випарювання розчинника давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 329C

(4-(циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно)циклогексил)метанол

- 55 До розчину сполуки Прикладу 329B (1,2 г) у тетрагідрофурані (20 мл) додавали алюмогідрид літію (0,681 г). Суміш перемішували протягом ночі. До реакційної суміші додавали по краплях 2н водний розчин NaOH. Суміш потім розбавляли етилацетатом (300 мл) і промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Фільтрування й випарювання розчинника давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 329D

5-хлор-6-((4-(циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно)циклогексил)-метокси)піридин-3-сульфонамід

До розчину сполуки Прикладу 329С (706 мг) в N, N-диметилформаміді (6 мл) додавали NaN (60 % у мінеральному маслі, 300 мг). Суміш перемішували протягом 30 хвилин і потім додавали 5,6-дихлорпіридин-3-сульфонамід (706 мг). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш виливали у водний розчин NH₄Cl і екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Після фільтрування й випарювання розчинника залишок завантажували на картридж із силікагелем і елюювали за допомогою 5 до 10 % 7н NH₃ у метанолі в дихлорметані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 329Е

N-([5-хлор-6-([4-([циклопропіл(оксетан-3-іл)аміно]-циклогексил)метокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 329D замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,64 (с, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,70 (м, 2H), 4,43 (т, 3H), 4,19 (м, 2H), 3,12 (м, 4H), 2,84 (м, 2H), 2,19 (м, 6H), 1,96 (с, 3H), 1,77 (м, 3H), 1,38 (м, 7H), 0,93 (с, 6H), 0,44 (м, 4H).

ПРИКЛАД 330

4-(4-([5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл]метил)-піперазин-1-іл)-N-([4-([4-циклопропілморфолін-2-іл)метил]-аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 328Е замість сполуки Прикладу 3J і використання сполуки Прикладу 218А замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (400 МГц, піридин-d₅) δ 13,01 (с, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,88 (т, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,42 (м, 2H), 7,09 (м, 2H), 6,95 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,49 (дд, 1H), 3,84 (м, 2H), 3,58 (тд, 1H), 3,45 (м, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,93 (д, 1H), 2,81 (с, 2H), 2,69 (д, 1H), 2,35 (м, 3H), 2,19 (м, 5H), 2,11 (с, 2H), 1,58 (м, 1H), 1,45 (т, 2H), 0,42 (м, 8H).

ПРИКЛАД 331

N-([3-хлор-4-([4-циклопропілморфолін-2-іл)метокси]феніл)-сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 331А

трет-бутил 2-((2-хлор-4-сульфамойлфенокси)метил)морфолін-4-карбоксилат

До розчину трет-бутил 2-(гідроксиметил)морфолін-4-карбоксилату (0,478 г) у безводному N, N-диметилформаміді (5 мл) додавали гідрид натрію (0,280 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, з наступним додаванням 3-хлор-4-фторбензолсульфонаміду (0,419 г). Суміш перемішували при 40°C протягом ночі. Реакцію гасили водою (10 мл) і суміш доводили до ~pH 7 і екстрагували етилацетатом. Неочищений продукт очищали на колонці із силікагелем з використанням для елюювання 60 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 331В

3-хлор-4-(морфолін-2-ілметокси)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 331А замість сполуки Прикладу 113А у Прикладі 134А.

ПРИКЛАД 331С

3-хлор-4-((4-циклопропілморфолін-2-іл)метокси)-бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 331В замість сполуки Прикладу 173А у Прикладі 173В.

ПРИКЛАД 331D

N-([3-хлор-4-([4-циклопропілморфолін-2-іл)метокси]феніл)-сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 331С замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,04 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,27 (дд, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 7,05 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,50 (м, 1H), 4,20 (дд, 1H), 4,10 (дд, 1H), 3,94 (м, 1H), 3,86 (д, 1H), 3,58 (дт, 1H), 3,06 (м, 5H), 2,77 (с, 2H), 2,69 (д, 1H), 2,40-2,20 (м, 4H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,60 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H), 0,41 (м, 4H).

ПРИКЛАД 332

N-[(3-хлор-4-[(4-циклопропілморфолін-2-іл)метил]аміно}-феніл)сульфоніл]-4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 332А

5 трет-бутил 2-((2-хлор-4-сульфамойлфеніламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат
Розчин 3-хлор-4-фторбензолсульфонаміду (1,0 г), трет-бутил 2-(амінометил)морфолін-4-карбоксилату (1,135 г) і N-етил-N-іопропілпропан-2-аміну (1,246 мл) у диметилсульфоксиді (15 мл) перемішували при 115°C протягом 72 годин. Суміш концентрували й залишок очищали на колонці із силікагелем з використанням для елюювання 60 % етилацетату з одержанням

ПРИКЛАД 332В

3-хлор-4-(морфолін-2-ілметиламіно)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 332А замість сполуки Прикладу 113А у Прикладі 134А.

ПРИКЛАД 332С

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 332В замість сполуки Прикладу 173А у Прикладі 173В.

ПРИКЛАД 332D

20 N-[(3-хлор-4-[(4-циклопропілморфолін-2-іл)метил]аміно}-феніл)сульфоніл]-4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 332С замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-*d*₅) δ 13,05 (с, 1H), 8,45 (м, 2H), 8,21 (дд, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,78 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,50 (м, 1H), 6,37 (м, 1H), 3,84 (д, 1H), 3,77 (м, 1H), 3,54 (дт, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,94 (д, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,68 (д, 1H), 2,32 (дт, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,18-2,12 (м, 5H), 1,97 (с, 2H), 1,55 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H), 0,41 (м, 4H).

ПРИКЛАД 333

30 2-[(2-хлор-4-[(4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл)феніл)аміно]метил]-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід

ПРИКЛАД 333А

2-((2-хлор-4-сульфамойлфеніламіно)метил)-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід

35 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 332В замість сполуки Прикладу 134А і використання N-метил-N-етилкарбамілхлориду замість метилйодиду в Прикладі 134В.

ПРИКЛАД 333В

40 2-[(2-хлор-4-[(4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл)феніл)аміно]метил]-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 333А замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-*d*₅) δ 13,05 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,20 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,79 (д, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,52 (дд, 1H), 6,49 (д, 1H), 6,43 (м, 1H), 3,83 (д, 2H), 3,73 (д, 1H), 3,59 (дт, 1H), 3,41-3,35 (м, 3H), 3,20 (кв., 2H), 3,05 (м, 4H), 2,95 (т, 1H), 2,84 (дд, 1H), 2,76 (с, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,25 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,04 (т, 3H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 334

50 (2S)-2-[(3-хлор-5-[(4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл)піридин-2-іл)окси]метил]-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід

ПРИКЛАД 334А

(S)-2-((3-хлор-5-сульфамойлпіридин-2-ілокси)метил)-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід

55 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 244В замість сполуки Прикладу 134А і використання N-метил-N-етилкарбамілхлориду замість метилйодиду в Прикладі 134В.

ПРИКЛАД 334В

60 (2S)-2-[(3-хлор-5-[(4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл)піридин-2-іл)окси]метил]-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 334А замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-*d*₅) δ 12,98 (с, 1H), 9,08 (д, 1H), 8,70 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д,

2Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,53 (д, 1Н), 6,48 (м, 1Н), 4,58 (дд, 1Н), 4,47 (дд, 1Н), 4,03 (м, 1Н), 3,84 (м, 2Н), 3,63 (дт, 1Н), 3,45 (д, 1Н), 3,22 (кв., 2Н), 3,07 (м, 4Н), 3,05-2,95 (м, 2Н), 2,78 (с, 3Н), 2,77 (с, 2Н), 2,26 (м, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 1,07 (т, 3Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 335

- 5 N-[(5-хлор-6-((4-циклопропілморфолін-2-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 335А

трет-бутил 2-((3-хлор-5-сульфамойлпіридин-2-іламіно)метил)-морфолін-4-карбоксилат

- 10 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 40А замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонаміду й використання трет-бутил 2-(амінометил)морфолін-4-карбоксилату замість (тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 335В

5-хлор-6-(морфолін-2-ілметиламіно)піридин-3-сульфонамід

- 15 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 335А замість сполуки Прикладу 113А у Прикладі 134А.

ПРИКЛАД 335С

5-хлор-6-((4-циклопропілморфолін-2-іл)метиламіно)піридин-3-сульфонамід

- 20 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 335В замість сполуки Прикладу 173А у Прикладі 173В.

ПРИКЛАД 335D

N-[(5-хлор-6-((4-циклопропілморфолін-2-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-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

- 25 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 335С замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹Н ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,02 (с, 1Н), 9,15 (д, 1Н), 8,49 (д, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 7,80 (т, 1Н), 7,69 (д, 1Н), 7,65 (т, 1Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,73 (дд, 1Н), 6,52 (м, 1Н), 6,49 (д, 1Н), 3,92 (м, 1Н), 3,84 (м, 2Н), 3,70 (м, 1Н), 3,54 (дт, 1Н), 3,05 (м, 4Н), 2,99 (д, 1Н), 2,76 (с, 2Н), 2,68 (д, 1Н), 2,32 (дт, 1Н), 2,25 (м, 2Н), 2,12 (м, 5Н), 1,97 (с, 2Н), 1,53 (м, 1Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н), 0,40 (м, 4Н).

ПРИКЛАД 336

2-((3-хлор-5-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл)піридин-2-іл)аміно)метил)-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід

- 35 ПРИКЛАД 336А

2-((3-хлор-5-сульфамойлпіридин-2-іламіно)метил)-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 335В замість сполуки Прикладу 134А і використання N-метил-N-етилкарбамілхлориду замість метилйодиду в Прикладі 134В.

- 40 ПРИКЛАД 336В

2-((3-хлор-5-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл)піридин-2-іл)аміно)метил)-N-етил-N-метилморфолін-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 336А замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹Н ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,03 (с, 1Н), 9,14 (д, 1Н), 8,51 (д, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 7,89 (м, 1Н), 7,69 (д, 1Н), 7,66 (т, 1Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,74 (дд, 1Н), 6,51 (м, 1Н), 6,48 (д, 1Н), 3,96 (м, 1Н), 3,90-3,70 (м, 4Н), 3,59 (дт, 1Н), 3,43 (д, 1Н), 3,17 (кв., 2Н), 3,05 (м, 4Н), 2,95 (дт, 1Н), 2,81 (дд, 1Н), 2,76 (с, 2Н), 2,72 (с, 3Н), 2,25 (м, 2Н), 2,13 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 1,03 (т, 3Н), 0,93 (с, 6Н).

- 50 ПРИКЛАД 337

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-((транс-4-гідроксид-4-метилциклогексил)метил)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 337А

метил 4,4-диметил-2-(трифторметилсульфонілокси)циклогекс-1-енкарбоксилат

До суспензії промитого гексаном NaH (17 г) у дихлорметані (700 мл) додавали 5,5-диметил-2-метоксикарбонілциклогексанон (38,5 г) по краплях при 0°C. Після перемішування протягом 30 хвилин суміш охолоджували до -78°C і додавали трифтороцтовий ангідрид (40 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 24 годин. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 337В

метил 2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-енкарбоксилат

Сполука Прикладу 337A (62,15 г), 4-хлорфенілборонову кислоту (32,24 г), CsF (64 г) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (2 г) в 2:1 суміші диметоксіетан/метанол (600 мл) нагрівали до 70°C протягом 24 годин. Суміш концентрували. Додавали простий ефір (4 × 200 мл) і суміш

5 фільтрували. Об'єднаний ефірний розчин концентрували з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 337C

(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метанол

До суміші LiBH₄ (13 г), сполуки Прикладу 337B (53,8 г) і простого ефіру (400 мл) повільно додавали метанол (25 мл) через шприц. Суміш перемішували при кімнатній температурі

10

протягом 24 годин. Реакцію гасили 1н розчином HCl при охолодженні льодом. Суміш

розбавляли водою й екстрагували простим ефіром (3 × 100 мл). Екстракти сушили (Na₂SO₄),

фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з

використанням 0-30 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 337D

15 трет-бутил 4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-карбоксилат

Мезилхлорид (7,5 мл) додавали через шприц до сполуки Прикладу 337C (29,3 г) і триетиламіну (30 мл) в CH₂Cl₂ (500 мл) при 0°C і суміш перемішували протягом 1 хвилини. Додавали N-трет-бутоксикарбонілпіперазин (25 г) і суміш перемішували при кімнатній

20

температурі протягом 24 годин. Суспензію промивали насиченим сольовим розчином, сушили

(Na₂SO₄), фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі

з використанням 10-20 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 337E

1-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин

Сполуку Прикладу 337D (1 г) перемішували в дихлорметані (10 мл), трифтороцтовій кислоті

25

(10 мл) і триетилсилані (1 мл) протягом 1 години. Суміш концентрували, здійснювали

поглинання в суміш дихлорметану (100 мл) і насиченого водного розчину Na₂CO₃ (20 мл) і

перемішували протягом 10 хвилини. Шари розділяли й органічний шар сушили над Na₂SO₄ і

концентрували з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 337F

30 5-бром-1-(триізопропілсиліл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин

До суміші 5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (15,4 г) у тетрагідрофурані (250 мл) додавали 1М

35

гексаметилдисилазид літію в тетрагідрофурані (86 мл) і через 10 хвилини додавали TIPS-Cl

(триізопропілхлорсилан) (18,2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24

годин. Реакційну суміш розбавляли простим ефіром і отриманий розчин промивали два рази

водою. Екстракти сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували. Неочищений продукт

хроматографували на силікагелі з використанням 10 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 337G

1-(триізопропілсиліл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ол

До суміші сполуки Прикладу 337F (24,3 г) у тетрагідрофурані (500 мл) при -78°C додавали

40

2,5М BuLi (30,3 мл). Через 2 хвилини додавали триметилборат (11,5 мл) і суміші давали

нагрітися до кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш виливали у воду,

екстрагували три рази етилацетатом і об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим

45

розчином і концентрували. Неочищений продукт брали для поглинання в тетрагідрофуран (200

мл) при 0°C і додавали 1М водний розчин NaOH (69 мл) з наступним додаванням 30 % водного

розчину H₂O₂ (8,43 мл) і розчин перемішували протягом 1 години. Na₂S₂O₃ (10 г) додавали й pH

доводили до 4-5 за допомогою концентрованої HCl і твердого NaH₂PO₄. Розчин екстрагували

два рази етилацетатом і об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили

(Na₂SO₄), фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі

з використанням 5-25 % етилацетату/гексан.

50

ПРИКЛАД 337H

метил 2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-4-фторбензоат

Суміш сполуки Прикладу 337G (8,5 г), метил 2,4-дифторбензоату (7,05 г) і K₃PO₄ (9,32 г) у

55

диглімі (40 мл) при 115°C перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували,

розбавляли простим ефіром (600 мл) і промивали два рази водою й насиченим сольовим

розчином і концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з

використанням 2-50 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 337I

метил 2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-

60

еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Суміш сполуки Прикладу 337H (1,55 г), сполуки Прикладу 337E (2,42 г) і HK₂PO₄ (1,42 г) у

диметилсульфоксиді (20 мл) при 135°C перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш

охолоджували, розбавляли простим ефіром (400 мл) і промивали три рази водним розчином 1М

NaOH і насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 10-50 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 337J

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку Прикладу 337I (200 мг) у діоксані (10 мл) і 1M водному розчині NaOH (6 мл) при 50°C перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, додавали до розчину NaH_2PO_4 і екстрагували три рази етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином і концентрували з одержанням чистого продукту.

ПРИКЛАД 337K

трет-бутил (4-гідрокси-4-метилциклогексил)метилкарбамат

До інтенсивно перемішуваного розчину трет-бутил (4-оксоциклогексил)метилкарбамату (1,7 г) у тетрагідрофурані (40 мл) при -78°C додавали по краплях розчин 1,6 М метиллітію (14,02 мл) у простому ефірі. Після завершення додавання суміш перемішували при -78°C протягом 1,2 годин і виливали в охолоджений водний розчин NH_4Cl . Отриману суміш екстрагували дихлорметаном (100 мл, три рази) і органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані й завантажували на систему очищення Analogix і суміш елюювали за допомогою 0-50 % етилацетату в дихлорметані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 337L

4-(амінометил)-1-метилциклогексанол

Сполуку Прикладу 337K (1,3 г) у дихлорметані (5 мл) при 0°C обробляли за допомогою трифтороцтової кислоти (2,1 мл) і декількох крапель води протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували й залишок безпосередньо використовували на наступній стадії.

ПРИКЛАД 337M

4-((транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку Прикладу 337L (732 мг) і 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (1,1 г) у тетрагідрофурані (15 мл) обробляли триетиламіном протягом ночі. Реакційну суміш концентрували й залишок очищали обернено-фазовою хроматографією з використанням для елюювання розчину 30 % - 50 % ацетонітрилу у воді, яка містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, з виділенням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 337N

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([2-(4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Суміш сполуки Прикладу 337J (3,0 г), сполуки Прикладу 337M (1,98 г), N, N-диметилпіридин-4-аміну (1,93 г) і гідрохлориду N^1 -((етиліміно)метил)- N^3 , N^3 -диметилпропан-1,3-діаміну (1,31 г) у дихлорметані (50 мл) перемішували протягом ночі й концентрували. Залишок очищали обернено-фазовою хроматографією, елюювали сумішшю 40 %-70 % ацетонітрилу у воді, яка містить 0,1 % TFA. Бажані фракції концентрували для видалення ацетонітрилу, нейтралізували за допомогою NaHCO_3 і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , концентрували й сушили з одержанням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 8,52-8,58 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,47-7,52 (м, 2H), 7,30-7,37 (м, 2H), 7,07 (д, 1H), 7,01-7,06 (м, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,25-3,32 (м, 4H), 3,07 (с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,09-2,24 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,50-1,73 (м, 5H), 1,28-1,43 (м, 4H), 1,06-1,18 (м, 5H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 338

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([2-(4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 338A

метил 4,4-диметил-2-(трифторметилсульфонілокси)циклогекс-1-енкарбоксилат

До суспензії промитого гексаном NaH (17 г) у дихлорметані (700 мл) додавали 5,5-диметил-2-метоксикарбонілциклогексанон (38,5 г) по краплях при 0°C. Після перемішування протягом 30 хвилин суміш охолоджували до -78°C і додавали трифтороцтовий ангідрид (40 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 24 годин. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 338B

метил 2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-енкарбоксилат

Сполуку Прикладу 338A (62,15 г), 4-хлорфенілборонову кислоту (32,24 г), CsF (64 г) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (2 г) в 2:1 суміші диметоксіетан/метанол (600 мл) нагрівали

до 70°C протягом 24 годин. Суміш концентрували. Додавали простий ефір (4 × 200 мл) і суміш фільтрували. Об'єднаний ефірний розчин концентрували з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 338C

(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метанол

5 До суміші LiBH₄ (13 г), сполуки Прикладу 338B (53,8 г) і простого ефіру (400 мл) повільно додавали метанол (25 мл) через шприц. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакцію гасили 1н водним розчином HCl при охолодженні льодом. Суміш розбавляли водою й екстрагували простим ефіром (3 × 100 мл). Екстракти сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 0-30 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 338D

трет-бутил 4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-карбоксилат

15 Мезилхлорид (7,5 мл) додавали через шприц до сполуки Прикладу 338C (29,3 г) і триетиламіну (30 мл) в CH₂Cl₂ (500 мл) при 0°C і суміш перемішували протягом 1 хвилини. Додавали N-трет-бутоксикарбонілпіперазин (25 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суспензію промивали насиченим сольовим розчином, сушили, (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 10-20 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 338E

20 1-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)-піперазин

Сполуку Прикладу 338D (1 г) перемішували в дихлорметані (10 мл), трифтороцтовій кислоті (10 мл) і триетилсилані (1 мл) протягом 1 години. Суміш концентрували, здійснювали поглинання в суміш дихлорметану (100 мл) і насиченого водного розчину Na₂CO₃ (20 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. Шари розділяли й органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували з одержанням продукту.

ПРИКЛАД 338F

5-бром-1-(триізопропілсиліл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин

30 До суміші 5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (15,4 г) у тетрагідрофурані (250 мл) додавали 1М гексаметилдисилазид літію в тетрагідрофурані (86 мл) і через 10 хвилин додавали TIPS-Cl (триізопропілхлорсилан) (18,2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли простим ефіром і отриманий розчин промивали два рази водою. Екстракти сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 10 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 338G

35 1-(триізопропілсиліл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ол

40 До суміші сполуки Прикладу 338F (24,3 г) у тетрагідрофурані (500 мл) при -78°C додавали 2,5М BuLi (30,3 мл). Через 2 хвилини додавали триметилборат (11,5 мл) і суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш виливали у воду, екстрагували три рази етилацетатом і об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт брали для поглинання в тетрагідрофуран (200 мл) при 0°C і додавали 1М водний розчин NaOH (69 мл) з наступним додаванням 30 % водного розчину H₂O₂ (8,43 мл) і розчин перемішували протягом 1 години. Додавали Na₂S₂O₃ (10 г) і pH доводили до 4-5 за допомогою концентрованої HCl і твердого NaH₂PO₄. Розчин екстрагували два рази етилацетатом і об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 5-25 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 338H

метил 2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-4-фторбензоат

50 Суміш сполуки Прикладу 338G (8,5 г), метил 2,4-дифторбензоату (7,05 г) і K₃PO₄ (9,32 г) у диглімі (40 мл) при 115°C перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли простим ефіром (600 мл) і промивали два рази водою й насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 2-50 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 338I

55 метил 2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

60 Суміш сполуки Прикладу 338H (1,55 г), сполуки Прикладу 338E (2,42 г) і HK₂PO₄ (1,42 г) у диметилсульфоксиді (20 мл) при 135°C перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли простим ефіром (400 мл) і промивали три рази водним розчином 1М NaOH і насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі з використанням 10-50 % етилацетату/гексан.

ПРИКЛАД 338J

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Сполуку Прикладу 338I (200 мг) у діоксані (10 мл) і 1M NaOH (6 мл) при 50°C перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, додавали до розчину NaH_2PO_4 і екстрагували три рази етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином і концентрували з одержанням чистого продукту.

ПРИКЛАД 338K

трет-бутил (4-гідрокси-4-метилциклогексил)метилкарбамат

До інтенсивно перемішаного розчину трет-бутил (4-оксоциклогексил)метилкарбамату (1,7 г) у тетрагідрофурані (40 мл) при -78°C по краплях додавали розчин 1,6 М метиллітію (14,02 мл) у простому ефірі. Після завершення додавання суміш перемішували при -78°C протягом 1,2 годин і виливали в охолоджений водний розчин NH_4Cl . Отриману суміш екстрагували дихлорметаном (100 мл, три рази) і органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані й завантажували на систему очищення Analogix і суміш елюювали за допомогою 0-50 % етилацетату в дихлорметані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 338L

4-(амінометил)-1-метилциклогексанол

Сполуку Прикладу 338K (1,3 г) у дихлорметані (5 мл) при 0°C обробляли за допомогою трифтороцтової кислоти (2,1 мл) і декількох крапель води протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували й залишок безпосередньо використовували на наступній стадії.

ПРИКЛАД 338M

4-((цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку Прикладу 338L (732 мг) і 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (1,1 г) у тетрагідрофурані (15 мл) обробляли триетиламіном протягом ночі. Реакційну суміш концентрували й залишок очищали обернено-фазовою хроматографією з використанням для елювання розчину 30 % - 50 % ацетонітрилу у воді, яка містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, з виділенням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 338N

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-([цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Суміш сполуки Прикладу 338J (144 мг), сполуки Прикладу 338M (95 мг N, N-диметилпіридин-4-аміну (123 мг) і гідрохлориду N^1 -((етиліміно)метил)- N^3 , N^3 -диметилпропан-1,3-діаміну (62,7 мг) у дихлорметані (7 мл) перемішували протягом ночі й концентрували. Залишок очищали обернено-фазовою хроматографією, елюювали сумішшю 40 %-70 % ацетонітрилу у воді, яка містить 0,1 % TFA. Бажані фракції концентрували, нейтралізували за допомогою NaHCO_3 і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували й сушили з одержанням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,69 (с, 1H), 11,38 (с, 1H), 8,59 (т, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,46-7,52 (м, 2H), 7,30-7,38 (м, 2H), 7,00-7,10 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,25 (т, 4H), 3,07 (с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,10-2,26 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,29-1,62 (м, 8H), 1,16-1,30 (м, 2H), 1,08 (с, 3H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 339

N-[(5-хлор-6-([1R, 2R, 4R, 5R]-5-гідрокси-5-метилбіцикло[2,2,1]гепт-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 339A

(1R, 4S)-метил спіро[біцикло[2,2,1]гептан-2,2'-[1,3]діоксолан]-5-карбоксилат

Реакційну суміш 1,4-діоксаспіро[4,4]нон-6-ена (5 г), метилакрилата (10,24 г) і гідрокінону (0,13 г) нагрівали при 100 °C в ацетонітрилі (12 мл) протягом трьох днів. Після охолодження розчинник видаляли й залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням для елювання суміші 4:1 гексан/етилацетат з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді суміші двох ізомерів.

ПРИКЛАД 339B

(1R, 4S)-спіро[біцикло[2,2,1]гептан-2,2'-[1,3]діоксолан]-5-илметанол

Сполуку Прикладу 339A (1,0 г) у тетрагідрофурані охолоджували до 0°C. До цього розчину додавали 1,0 н алюмогідрид літію (2,8 мл) по краплях. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Додавали воду (0,4 мл) з наступним додаванням 2 н водного розчину NaOH (0,2 мл). Тверду речовину відфільтровували й фільтрат концентрували. Додавали толуол і суміш потім піддавали перегонці для видалення будь-яких слідових кількостей води. Вказану в заголовку сполуку використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

ПРИКЛАД 339C

5-хлор-6-(((1S, 2R, 4R)-5-оксобіцикло[2,2,1]гептан-2-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 339B замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу й використання сполуки Прикладу 40A замість сполуки Прикладу 36A у Прикладі 36B. Два стереоізомери в 5 положенні виділяли з використанням системи Gilson обернено-фазової препаративної ВЕРХ із препаративною колонкою Phenomenex (Luna, 5 мкм, C18(2), 250×21,20 мм, 5 Å) з використанням для елюювання 20-80 % ацетонітрилу у воді з 0,1 % трифтороцтової кислоти. Бажані фракції збирали й розчинники видаляли при зниженому тиску при 60 °C. У процесі цього була утворена велика кількість твердої речовини. Суміш потім розподіляли між водою й етилацетатом. Органічний шар відділяли й водний шар екстрагували додатковою кількістю етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 339D

5-хлор-6-(((1S, 2R, 4R, 5R)-5-гідрокси-5-метилбіцикло[2,2,1]гептан-2-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Сполуку Прикладу 339C (0,44 г) у тетрагідрофурані (15 мл) обробляли за допомогою 3,0 М метилмагнійброміду (5,3 мл) при 0°C. Розчин перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш потім розподіляли між етилацетатом і 0,05 н водним розчином HCl (20 мл). Органічний шар відділяли й водний шар екстрагували додатковою кількістю етилацетату три рази. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 10-50 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 339E

N-[(5-хлор-6-(((1R, 2R, 4R, 5R)-5-гідрокси-5-метилбіцикло[2,2,1]гепт-2-ил)метокси)піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 339D замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,66 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,49-7,55 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,40-4,48 (м, 2H), 4,31 (с, 1H), 3,09 (с, 4H), 2,83 (с, 2H), 2,15-2,33 (м, 7H), 1,96 (с, 2H), 1,87 (д, 1H), 1,65-1,69 (м, 1H), 1,54-1,56 (м, 2H), 1,36-1,47 (м, 6H), 1,26-1,30 (м, 1H), 1,19 (с, 3H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 340

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([2-ціаноетил](циклопропіл)аміно)циклогексил)аміно)-3-нітрофенілсульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 340A

4-(1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід

До розчину 4-фтор-3-нітробензолсульфонаміду (1,4 г) у тетрагідрофурані (30 мл) додавали 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-амін (1,0 г) і діізопропілетиламін (5 мл). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом (300 мл) і промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Фільтрування й випарювання розчинника давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 340B

N-(4-(1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-іламіно)-3-нітрофенілсульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензамід

До розчину сполуки Прикладу 3J (617 мг) і сполуки Прикладу 340A (386 мг) у дихлорметані (10 мл) додавали 1-етил-3-[3-(диметиламіно)пропіл]-карбодііміду (288 мг) і 4-(диметиламіно)піридин (183 мг). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли дихлорметаном (300 мл) і промивали водним розчином NaHCO₃, водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Фільтрування й випарювання розчинника давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 340C

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-(4-оксоциклогексиламіно)фенілсульфоніл)бензамід

До розчину сполуки Прикладу 340B (386 мг) в ацетоні (10 мл) і воді (5 мл) додавали моногідрат пара-толуолсульфонової кислоти (50 мг). Суміш перемішували при 120°C у мікрохвильовому реакторі Biotage Initiator протягом 30 хвилин. Суміш розбавляли дихлорметаном (300 мл) і промивали водним розчином NaHCO₃, водою, насиченим сольовим

розчином і сушили над Na_2SO_4 . Фільтрування й випарювання розчинника давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 340D

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([2-
5 ціаноетил](циклопропіл)аміно]циклогексил)аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-
b]піридин-5-ілокси)бензамід

До розчину сполуки Прикладу 340C (240 мг) і 3-(циклопропіламіно)пропаннітрилу (62 мг) у тетрагідрофурані (10 мл) додавали оцтову кислоту (2 мл) і МР-ціаноборогідрид (300 мг, 2,15 ммоль/г). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш фільтрували й концентрували в умовах вакууму й залишок розчиняли в диметилсульфоксиді/метанолі (1:1, 10 мл) і завантажували в систему Gilson, C18(100A) 250×121,2 мм (10 мікрон), з використанням 30 % ацетонітрилу до 65 % ацетонітрилу протягом 40 хвилин. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,66 (с, 1H), 8,55 (дд, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,11 (м, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (д, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,06 (м, 4H), 2,88
15 (т, 2H), 2,65 (м, 6H), 2,19 (м, 6H), 2,00 (м, 7H), 1,51 (м, 6H), 0,92 (с, 6H), 0,42 (м, 4H).

ПРИКЛАД 341

N-([5-хлор-6-([транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-([5-
(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-
ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 341A

етил 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат

До розчину етил 4-оксоциклогексанкарбоксилата (31,8 г) у толуолі (100 мл) додавали етиленгліколь (36,5 мл) і моногідрат потолуолсульфонової кислоти (0,426 г). Двофазну суміш швидко перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 72 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (900 мл) і екстрагували простим ефіром (900 мл). Органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію й насиченим сольовим розчином і потім сушили над безводним сульфатом натрію. Після фільтрування вказану в заголовку сполуку одержували шляхом концентрування в умовах високого вакууму.

ПРИКЛАД 341B

1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-ілметанол

До суспензії алюмогідриду літію (8,19 г) у тетрагідрофурані (400 мл) додавали по краплях розчин сполуки Прикладу 341A (37,8 г) у тетрагідрофурані (75 мл). Суміш потім нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані й дуже повільно гасили водою (8 мл). Потім додавали послідовно 4н гідроксид натрію (8 мл), простий ефір (200 мл), воду (24 мл), простий ефір (500
35 мл) і безводний сульфат натрію (250 г). Отриману суміш швидко перемішували протягом 2 годин і фільтрували. Вказану в заголовку сполуку виділяли шляхом концентрування фільтрату.

ПРИКЛАД 341C

8-(бензилоксиметил)-1,4-діоксаспіро[4.5]декан

До суспензії гідриду натрію (60 % дисперсія в маслі, 8,86 г) у тетрагідрофурані (170 мл) додавали розчин сполуки Прикладу 341B (30,52 г) у тетрагідрофурані (100 мл). Цю суміш перемішували протягом 30 хвилин і додавали бензилбромід (24 мл). Після перемішування протягом 72 годин реакцію гасили насиченим розчином хлориду амонію (400 мл) і розбавляли простим ефіром (500 мл). Шари розділяли й водний шар екстрагували простим ефіром (2×150
45 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали на силікагелі з використанням для елюювання ступінчастого градієнта 0, 10, 15, 75 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 341D

4-(бензилоксиметил)циклогексанон

До розчину сполуки Прикладу 341C (43,02 г) у діоксані (500 мл) додавали воду (125 мл) і 2М хлористоводневої кислоти (90 мл). Суміш нагрівали при 85°C протягом 18 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим сольовим розчином (1500 мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (300 мл) і простим ефіром (1000 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали на силікагелі з використанням для елюювання ступінчастого градієнта 5-50 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 341E

транс-4-(бензилоксиметил)-1-метилциклогексанол

До 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенолу (83,4 г) у толуолі (1100 мл) додавали розчин 2,0М (у гексані) триметилалюмінію (95 мл) досить обережно для контролювання виділення метану й невеликої екзотермі. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища в атмосфері N_2 протягом 75 хвилин і потім охолоджували до -77°C. Додавали по

краплях розчин сполуки Прикладу 341D (14 г) у толуолі (15 мл), підтримуючи температуру нижче -74°C. Потім додавали по краплях метиллітій (1,6М у діетиловому ефірі, 120 мл), підтримуючи температуру нижче -65°C. Отриману суміш перемішували при -77 °C в атмосфері N₂ протягом 2 годин. Реакційну суміш потім виливали в 1н водний розчин HCl (1600 мл), промиваючи колбу толуолом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і об'єднані водні шари екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували. Концентрат хроматографували на силікагелі (650 г, сферичні частинки) з використанням 2,5 л суміші 80/20 гексан/етилацетат, потім 3,0 л суміші 75/25 гексан/етилацетат і в завершення 4,0 л суміші 70/30 гексан/етилацетат як елюентів з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 341F

Транс-4-(гідроксиметил)-1-метилциклогексанол

Сполуку Прикладу 341E (12,6 г) і етанол (120 мл) додавали до вологого 20 % Pd(OH)₂/C (1,260 г) в 500 мл SS посудині високого тиску. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища при тиску газоподібного водню 30 ф/дюйм² (2,109 кг/см²). Поглинання водню припинялося через 5 хвилин. Суміш фільтрували через нейлонову мембрану, промиваючи етанолом. Фільтрат концентрували й потім піддавали азеотропній перегонці з толуолом (100 мл) для видалення, що залишився етанолу. Концентрат сушили в умовах високого вакууму протягом 40 хвилин з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 341G

5-хлор-6-((транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 40A замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамідів й використання сполуки Прикладу 341F замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 341H

N-((5-хлор-6-((транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси)піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-((5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 328E замість сполуки Прикладу 3J і використання сполуки Прикладу 341G замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-*d*₅) δ 13,09 (с, 1H), 9,18 (д, 1H), 8,74 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,42 (м, 2H), 7,09 (м, 2H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (дд, 1H), 6,49 (д, 1H), 4,29 (д, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,80 (с, 2H), 2,37 (т, 2H), 2,15 (м, 4H), 2,11 (с, 2H), 1,89 (м, 6H), 1,75 (м, 2H), 1,45 (т, 2H), 1,41 (с, 3H), 1,32 (м, 2H), 0,37 (м, 4H).

ПРИКЛАД 342

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((5-хлор-6-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-*a*]піридин-6-ілметокси)піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 342A

метил 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-*a*]піридин-6-карбоксилат

В 50-мл посудину високого тиску вміщували метил імідазо[1,2-*a*]піридин-6-карбоксилат (0,26 г), оцтову кислоту (10 мл) і вологий 5 % паладій на вуглеці (0,052 г). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 30 ф/дюйм² (2,109 кг/см²) і 50 °C. Тверду речовину відфільтровували й фільтрат концентрували. Здійснювали поглинання залишку в етилацетат. Суміш потім промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 10-100 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 342B

(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-*a*]піридин-6-іл)метанол

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 342A замість сполуки Прикладу 339A у Прикладі 339B.

ПРИКЛАД 342C

5-хлор-6-((5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-*a*]піридин-6-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 342B замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу й використання сполуки Прикладу 40A замість сполуки Прикладу 36A у Прикладі 36B.

ПРИКЛАД 342D

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((5-хлор-6-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-*a*]піридин-6-ілметокси)піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 342С замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,54 (с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,58 (д, 1Н), 7,41-7,44 (м, 2Н), 7,2-7,36 (м, 4Н), 7,05 (д, 2Н), 6,63 (дд, 1Н), 6,32 (дд, 1Н), 6,24 (д, 1Н), 4,42-4,51 (м, 1Н), 4,37-4,40 (м, 1Н), 4,29 (дд, 1Н), 3,91 (дд, 1Н), 3,03 (с, 4Н), 2,90-2,95 (м, 2Н), 2,77 (с, 2Н), 2,51-2,52 (м, 1Н), 2,07-2,23 (м, 7Н), 1,96 (с, 2Н), 1,76-1,82 (м, 1Н), 1,65-1,69 (м, 2Н), 1,54-1,56 (м, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 343

N-[(5-хлор-6-[(1R, 2S, 4R, 5R)-5-гідрокси-5-метилбіцикло[2,2,1]гепт-2-ил]метокси)піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 343А

5-хлор-6-(((1S, 2S, 4R)-5-оксобіцикло[2,2,1]гептан-2-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді іншого ізомеру в Прикладі 339С.

ПРИКЛАД 343В

5-хлор-6-(((1S, 2S, 4R, 5R)-5-гідрокси-5-метилбіцикло[2,2,1]гептан-2-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 343А замість сполуки Прикладу 339В у Прикладі 339С.

ПРИКЛАД 343С

N-[(5-хлор-6-[(1R, 2S, 4R, 5R)-5-гідрокси-5-метилбіцикло[2,2,1]гепт-2-ил]метокси)піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 343В замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 7,49-7,55 (м, 3Н), 7,35 (д, 2Н), 7,05 (д, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 4,27 (с, 1Н), 4,11-4,19 (м, 2Н), 3,11 (с, 4Н), 2,87 (с, 2Н), 1,96-2,23 (м, 10Н), 1,88 (д, 1Н), 1,50 (дд, 1Н), 1,33-1,44 (м, 2Н), 1,13-1,19 (м, 4Н), 0,88-0,93 (м, 8Н).

ПРИКЛАД 344

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 344А

4-((цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку Прикладу 347А (732 мг) і 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (1,2 г) у тетрагідрофурані (40 мл) обробляли 60 % гібридом натрію (1,6 г) протягом 3 днів. Реакцію гасили водою. Отриману суміш нейтралізували розведеним водним розчином НСІ і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали обернено-фазовою хроматографією з використанням для елюювання 30-50 % CH₃CN у воді, яка містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді єдиного енантіомера.

ПРИКЛАД 344В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 344А замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1Н), 8,34 (д, 1Н), 8,04 (м, 2Н), 7,52 (м, 3Н), 7,40 (д, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,40 (м, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 4,02 (д, 2Н), 3,96 (с, 1Н), 3,10 (шир. с, 4Н), 2,85 (м, 2Н), 2,29 (м, 3Н), 2,15 (т, 2Н), 1,96 (шир. с, 2Н), 1,68 (м, 1Н), 1,55 (м, 4Н), 1,42 (м, 4Н), 1,27 (м, 2Н), 1,10 (с, 3Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 345

N-[(5-хлор-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси}піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-{[5-(4-хлорфеніл)спіро[2.5]окт-5-ен-6-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 328Е замість сполуки Прикладу 3J і використання сполуки Прикладу 277О замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹Н ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,07 (с, 1Н), 9,13 (д, 1Н), 8,41 (д, 1Н), 8,09 (д, 1Н), 7,68 (т, 1Н), 7,66 (д, 1Н), 7,42 (м, 2Н), 7,09 (м, 2Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,51 (м, 2Н), 4,64 (д, 4Н), 4,53 (д, 2Н), 3,39 (м, 1Н), 3,06 (м, 4Н), 2,81 (с, 2Н), 2,51 (м, 2Н), 2,37 (м, 2Н), 2,12 (м, 10Н), 1,90 (м, 2Н), 1,45 (т, 2Н), 0,38 (с, 4Н).

ПРИКЛАД 346

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)циклогексил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання гідрохлориду 3,3-дифторпіролідіна замість 3-(циклопропіламіно)пропаннітрилу в Прикладі 340D. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,68 (с, 1H), 11,38 (м, 1H), 8,55 (м, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,13 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,83 (м, 1H), 6,68 (м, 1H), 6,38 (д, 1H), 6,19 (с, 1H), 4,02 (с, 1H), 3,83 (м, 1H), 3,06 (м, 4H), 2,96 (м, 2H), 2,73 (м, 4H), 2,26 (м, 8H), 1,97 (м, 4H), 1,68 (м, 4H), 1,37 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 347

N-([5-хлор-6-((транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 347A

4-(гідроксиметил)-1-метилциклогексанол

4-(Гідроксиметил)циклогексанон (800 мг) у тетрагідрофурані (15 мл) обробляли розчином 3 М метилмагнійхлориду в тетрагідрофурані (6,24 мл) при 0°C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 2 годин і гасили метанолом і водою. Отриману суміш концентрували й залишок суспендували в етилацетаті. Осаджені частинки відфільтровували й фільтрат концентрували. Залишок очищали хроматографією, використовуючи для елюювання 0-100 % етилацетату в гексані, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 347B

5-хлор-6-((транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси)піридин-3-сульфонамід

Сполуку Прикладу 347A (970 мг) і сполуку Прикладу 40A (1,6 г) в N, N-диметилформаміді (8 мл) обробляли гідридом натрію (1,8 г, 60 %) при кімнатній температурі протягом 2 днів. Реакцію гасили водою. Отриману суміш нейтралізували розведеним водним розчином HCl і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали обернено-фазовою хроматографією з використанням для елюювання 30-45 % ацетонітрилу у воді, яка містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, з виділенням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 347C

5-хлор-6-((цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували й виділяли, як описано в Прикладі 347B.

ПРИКЛАД 347D

N-([5-хлор-6-((транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 347B замість сполуки Прикладу 11B. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,17-4,34 (м, 3H), 3,11 (с, 4H), 2,89 (с, 2H), 2,24-2,42 (м, 4H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,66-1,82 (м, 3H), 1,55 (д, 2H), 1,31-1,44 (м, 4H), 1,12-1,27 (м, 2H), 1,10 (с, 3H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 348

N-([5-хлор-6-((цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси)піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 347C замість сполуки Прикладу 11B. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,47-7,58 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,21 (д, 2H), 3,95 (с, 1H), 3,11 (с, 4H), 2,89 (с, 2H), 2,33 (д, 4H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,63-1,77 (м, 1H), 1,48-1,60 (м, 4H), 1,35-1,48 (м, 4H), 1,20-1,33 (м, 2H), 1,09 (с, 3H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 349

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-([2,2-дифторциклопропіл]аміно)циклогексил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання гідрохлориду 2,2-дифторциклопропанаміну замість 3-(циклопропіламіно)пропаннітрилу в Прикладі 340D. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,60 (с, 1H), 8,47 (м, 2H), 8,12 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,47 (м, 3H), 7,34 (м, 3H), 7,05 (м, 3H), 6,65 (дд, 1H), 6,35 (м, 1H), 6,22 (д, 1H), 3,54 (м, 2H), 3,08 (м, 4H), 2,74 (м, 4H), 2,25 (м, 4H), 2,01 (м, 4H), 1,38 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 350

N-((5-хлор-6-[(цис-1-фтор-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

5 ПРИКЛАД 350A

етил спіро[бензо[d][1,3]діоксол-2,1'-циклогексан]-4'-карбоксилат

До розчину етил 4-оксоциклогексанкарбоксилата (22,75 г) і пірокатехолу (14,75 г) у толуолі (200 мл) додавали каталітичну кількість моногідрат пара-толуолсульфонової кислоти й суміш перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником, використовуючи пастку Діна-Старка, протягом ночі. Суміш розбавляли діетиловим ефіром (600 мл) і промивали водним розчином NaHCO_3 , водою й насиченим сольовим розчином. Після сушіння над Na_2SO_4 суміш фільтрували й розчинник випарювали в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 350B

15 етил 4'-фторспіро[бензо[d][1,3]діоксол-2,1'-циклогексан]-4'-карбоксилат

Розчин сполуки Прикладу 350A (5,25 г) у тетрагідрофурані (40 мл) додавали по краплях до розчину діізопропіламід літію (12 мл, 2,0M у тетрагідрофурані/гептані/етилбензолі) при 0°C. Розчин перемішували при 0°C протягом 30 хвилин і потім переносили через канюлю в попередньо охолоджений (0°C) перемішуваний розчин N-фторбензолсульфоніміду (7,89 г) у безводному тетрагідрофурані (20 мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин і потім при 20°C протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали у водний розчин NH_4Cl і екстрагували діетиловим ефіром (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Фільтрування й випарювання розчинника давали неочищений продукт.

25 ПРИКЛАД 350C

(4'-фторспіро[бензо[d][1,3]діоксол-2,1'-циклогексан]-4'-ил)метанол

До розчину сполуки Прикладу 350B (23 г) у тетрагідрофурані (150 мл) додавали алюмогідрид літію (3,11 г). Суміш перемішували протягом ночі. До реакційної суміші додавали по краплях 2N водний розчин NaOH . Суміш потім розбавляли етилацетатом (600 мл) і промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Фільтрування й випарювання розчинника давали неочищений продукт, який завантажували на 600 г Analogics колонку й елюювали за допомогою 10 % до 20 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 350D

35 5-хлор-6-((4'-фторспіро[бензо[d][1,3]діоксол-2,1'-циклогексан]-4'-ил)метокси)піридин-3-сульфонамід

До розчину сполуки Прикладу 350C (89 мг) в N, N-диметилформаміді (3 мл) додавали NaN (65 % у мінеральному маслі, 36 мг). Суміш перемішували протягом 30 хвилин і потім додавали 5,6-дихлорпіридин-3-сульфонамід (85 мг). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш виливали у водний розчин NH_4Cl і екстрагували етилацетатом (100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Після фільтрування й випарювання розчинника залишок завантажували на картридж із силікагелем і елюювали за допомогою 30 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 350E

45 5-хлор-6-((1-фтор-4-оксоциклогексил)метокси)піридин-3-сульфонамід

До розчину сполуки Прикладу 350D (1,6 г) і п-толуолсульфонату піридинію (1,2 г) в ацетоні (10 мл) додавали воду (2 мл) і суміш перемішували в умовах мікрохвильового опромінення при 100°C протягом 10 хвилин. Суміш розбавляли дихлорметаном (300 мл) і промивали водним розчином NaHCO_3 , водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Фільтрування й випарювання розчинника давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 350F

5-хлор-6-((цис-1-фтор-4-гідроксициклогексил)метокси)піридин-3-сульфонамід

До розчину сполуки Прикладу 350E (336 мг) у тетрагідрофурані (10 мл) додавали NaBH_4 (75 мг). Суміш перемішували протягом 45 хвилин. Суміш розбавляли етилацетатом (300 мл) і промивали 2N водним розчином NaOH , водою й насиченим сольовим розчином. Після сушіння над Na_2SO_4 суміш фільтрували й розчинник випарювали з одержанням неочищеного продукту.

ПРИКЛАД 350G

60 N-((5-хлор-6-[(цис-1-фтор-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 350F замість сполуки Прикладу 1F у

Прикладі 1G. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,63 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,37 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,47 (с, 1H), 4,40 (с, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,06 (м, 4H), 2,88 (м, 1H), 2,25 (м, 6H), 1,99 (м, 4H), 1,58 (м, 8H), 0,93 (с, 6H).

5 ПРИКЛАД 351

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-(2-оксаспіро[3,5]нон-7-ілметокси)феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 351A

диетил 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8,8-дикарбоксилат

10 В 500-мл круглодонну колбу завантажували діізопропіламін (16 мл) і тетрагідрофуран (311 мл). Розчин охолоджували до -78°C в атмосфері N_2 і додавали n-BuLi (2,5 М у гексані, 44,8 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78°C і додавали етил 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат (20 г) у вигляді розчину в тетрагідрофурані (~10 мл). Розчин перемішували при -78°C протягом 1 години й додавали етилхлорформіат (9 мл) у чистому вигляді. Після перемішування при -78°C протягом 10 хвилин реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 2 годин. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH_4Cl і розбавляли діетиловим ефіром. Шари розділяли, водний шар екстрагували діетиловим ефіром і об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували на роторному випарнику. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з нормальною фазою (Analogix, 0-65 % гексану/етилацетат).

ПРИКЛАД 351B

1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8,8-диілдиметанол

25 В 1-л круглодонну колбу додавали сполуку Прикладу 351A (26,6 г) і тетрагідрофуран (310 мл) з одержанням безбарвного розчину. Розчин охолоджували до 0°C і додавали через шприц алюмогідрид літію (2М у тетрагідрофурані, 62 мл). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Суміш знову охолоджували до 0°C і повільно гасили за допомогою 4,7 мл води, 4,7 мл 10 % водного розчину NaOH і 14 мл води. Суміш залишали для перемішування аж до утворення солей і потім фільтрували через лійку Бюхнера із силікагелем Supelco 90 мм. Фільтрат концентрували на роторному випарнику й залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з нормальною фазою (Analogix, 0-80 % гексану/етилацетат).

ПРИКЛАД 351C

2,8,11-триокса-диспіро[3.2.4]тридекан

35 В 1-л круглодонну колбу додавали сполуку Прикладу 351B (13 г) у тетрагідрофурані (321 мл). Розчин охолоджували до -78°C в атмосфері N_2 і додавали по краплях через шприц n-BuLi (25,7 мл). Після завершення додавання суміш перемішували протягом 30 хвилин і додавали через краплинну лійку розчин 4-толуолсульфонілхлориду в тетрагідрофурані (12,25 г). Реакційну суміш залишали для перемішування протягом ночі й поступового нагрівання до кімнатної температури. Реакційну суміш охолоджували до -78°C і додавали n-BuLi (25,7 мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 3 годин. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH_4Cl і розбавляли діетиловим ефіром. Шари розділяли, водні шари екстрагували діетиловим ефіром і об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували на роторному випарнику. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з нормальною фазою (Analogix, 0-20 % ацетону/гексан).

ПРИКЛАД 351D

2-оксаспіро[3,5]нонан-7-он

45 В 500-мл круглодонну колбу додавали сполуку Прикладу 351C (11 г) в 80 % водному розчині оцтової кислоти (200 мл). Реакційну суміш нагрівали до 65°C і перемішували приблизно протягом 4 годин. Основну кількість оцтової кислоти й води видаляли на роторному випарнику й залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з нормальною фазою (Analogix, 0-65 % гексану/етилацетат).

ПРИКЛАД 351E

7-метилен-2-оксаспіро[3,5]нонан

55 В 250-мл круглодонну колбу додавали йодид метилтрифенілфосфонію (4,33 г) у тетрагідрофурані (35,7 мл) з одержанням суспензії. Суспензію охолоджували до -15°C . Додавали по краплях n-BuLi (2,5 М у гексані, 4,28 мл) і суміш перемішували при -15°C протягом 40 хвилин і додавали сполуку Прикладу 351D (1 г) у вигляді розчину в тетрагідрофурані (~5 мл). Суміш перемішували при -15°C приблизно протягом 15 хвилин і нагрівали до кімнатної температури. Через 1,5 години реакція завершувалася, і її гасили насиченим водним розчином NH_4Cl і суміш розбавляли діетиловим ефіром. Шари розділяли й водний шар екстрагували (2×) діетиловим ефіром. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували на роторному випарнику. Залишок очищали

хроматографією з нормальною фазою (Analogix, колонка із силікагелем Grace 80 г, 0-50 % гексану/етилацетат).

ПРИКЛАД 351F

2-оксаспіро[3,5]нонан-7-ілметанол

В 25-мл круглодонну колбу додавали сполуку Прикладу 351E (568 мг) і сполуку Прикладу 351F у тетрагідрофурані (4,11 мл) з одержанням безбарвного розчину. Додавали 9-борабіцикло[3,3,1]нонан (0,5 М у тетрагідрофурані, 24,7 мл) і реакційну суміш залишали для перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додавали етанол (11 мл) з наступним додаванням водного розчину NaOH (5М, 4,11 мл) і потім додавали пероксид водню (2,1 мл). Реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 2 годин. Суміш концентрували на роторному випарнику й розбавляли водою й етилацетатом. Водний шар екстрагували етилацетатом (3×) і об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували на роторному випарнику. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з нормальною фазою (Analogix, 80 г Grace, 0-70 % гексану/етилацетат).

ПРИКЛАД 351G

4-(2-оксаспіро[3,5]нонан-7-ілметокси)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку Прикладу 351G одержували, використовуючи сполуку Прикладу 351F замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 351Н

2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-N-(4-(2-оксаспіро[3,5]нонан-7-ілметокси)-3-нітрофенілсульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 351G замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,67 (с, 1H) 8,34 (с, 1H) 8,03 (д, 2H) 7,45-7,57 (м, 3H) 7,30-7,40 (м, 3H) 7,04 (д, 2H) 6,67 (дд, 1H) 6,39 (дд, 1H) 6,17-6,23 (м, 1H) 4,29 (с, 2H) 4,20 (с, 2H) 4,00 (д, 2H) 3,08 (с, 4H) 2,73-2,90 (м, 2H) 2,72 (с, 1H) 2,01-2,32 (м, 6H) 1,96 (с, 2H) 1,64-1,78 (м, 4H) 1,33-1,50 (м, 6H) 0,96-1,15 (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-({4-([транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 352А

4-((транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 341F замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 352В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-([транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 352А замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,66 (с, 1H), 8,31 (шир. с, 1H), 8,01 (м, 2H), 7,49 (м, 3H), 7,33 (м, 3H), 7,03 (м, 2H), 6,66 (дд, 1H), 6,37 (м, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,05 (д, 2H), 3,40 (м, 2H), 3,17 (с, 1H), 3,07 (м, 3H), 2,79 (м, 1H), 2,24 (м, 3H), 2,14 (м, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,71 (м, 3H), 1,52 (м, 2H), 1,38 (м, 4H), 1,22 (м, 2H), 1,09 (с, 3H), 0,91 (с, 6H).

ПРИКЛАД 353

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5,5-біс(фторметил)циклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 353А

1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8,8-диілбіс(метилен) біс(4-метилбензолсульфонат)

В 500-мл круглодонну колбу додавали сполуку Прикладу 351В (10 г) і дихлорметан (165 мл) з одержанням безбарвного розчину. Додавали триетиламін (24,1 мл) і толуол-2-сульфонілхлорид (19,8 г) з наступним додаванням 4-диметиламінопіридина (0,604 г). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Додавали насичений водний розчин NH₄Cl з наступним розведенням водою й додатковою кількістю дихлорметану. Водний шар екстрагували дихлорметаном (2×) і об'єднані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували й концентрували на роторному випарнику. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з нормальною фазою (Analogix, 0-55 % гексану/етилацетат).

ПРИКЛАД 353В

8,8-біс(фторметил)-1,4-діоксаспіро[4.5]декан

В 500-мл круглодонну колбу додавали сполуку Прикладу 353A (20 г). Додавали тетрафторбутиламонійфторид (1М у тетрагідрофурані, 200 мл) і отриманий розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 днів. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли діетиловим ефіром і промивали водою (3×). Органічні шари сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували на роторному випарнику. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з нормальною фазою (Analogix, 0-30 % гексану/етилацетат).

ПРИКЛАД 353C

4,4-біс(фторметил)циклогексанон

В 250-мл круглодонну колбу додавали сполуку Прикладу 353B (1,1 г) і 80 % водний розчин оцтової кислоти (50 мл). Реакційну суміш нагрівали при 65°C протягом 3 годин, охолоджували й концентрували на роторному випарнику для видалення основної кількості оцтової кислоти й води. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з нормальною фазою (Analogix, 0-50 % гексану/етилацетат).

ПРИКЛАД 353D

2-хлор-5,5-біс(фторметил)циклогекс-1-енкарбальдегід

В 100-мл грушоподібну колбу додавали N, N-диметилформамід (498 мкл) і дихлорметан (8,9 мл) з одержанням безбарвного розчину. Розчин охолоджували до 0°C і додавали по краплях POCl₃ (550 мкл) і потім суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 30 хвилин. У цей час в 100-мл грушоподібну колбу додавали сполуку Прикладу 353C (870 мг, 5,36 ммоль) у дихлорметані (8941 мкл) з одержанням безбарвного розчину. Потім шприц заповнювали реагентом Вілсмейера й додавали по краплях до розчину 4,4-біс(фторметил)циклогексанону (870 мг) при кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішували протягом ночі. Реакційну суміш виливали в насичений водний розчин NaHCO₃ і лід, нагрівали до кімнатної температури й екстрагували дихлорметаном (3×30 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували на роторному випарнику. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з нормальною фазою (Analogix (0-60 % гексану/етилацетат).

ПРИКЛАД 353E

2-(4-хлорфеніл)-5,5-біс(фторметил)циклогекс-1-енкарбальдегід

В 20-мл посудину додавали сполуку Прикладу 353D (460 мг), 4-хлорфенілборонову кислоту (414 мг), карбонат калію (762 мг), тетрабутиламонійбромід (711 мг), ацетат паладію(II) (14,85 мг) і воду (2450 мкл) з одержанням суспензії, яку дегазували за допомогою N₂ протягом 2 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 45°C протягом ночі, охолоджували й виливали на Supelco силікагель у лійку Бюхнера, промиваючи етилацетатом декілька раз. Фільтрат концентрували на роторному випарнику й залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з нормальною фазою (Analogix, 0-60 % гексану/етилацетат).

ПРИКЛАД 353F

метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-біс(фторметил)циклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

В 20-мл посудину додавали сполуку Прикладу 353E (240 мг), сполуку Прикладу 15F (297 мг) і дихлорметан (4,2 мл). Додавали триацетоксиборогідрид натрію (268 мг) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш завантажували безпосередньо на силікагель і очищали колонковою флеш-хроматографією з нормальною фазою (Analogix, 0-80 % гексану/етилацетат).

ПРИКЛАД 353G

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-біс(фторметил)циклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 353F замість сполуки Прикладу 15G у Прикладі 15H.

ПРИКЛАД 353H

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-біс(фторметил)циклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)фенілсульфоніл)бензамід

Сполуку Прикладу 353H одержували, замінюючи сполуку Прикладу 3J сполукою Прикладу 353G і замінюючи сполуку Прикладу 11B сполукою Прикладу 1F у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1H) 11,44 (с, 1H) 8,48-8,70 (м, 1H) 8,05 (д, 2H) 7,81 (дд, 1H) 7,46-7,59 (м, 3H) 7,35 (д, 2H) 7,12 (д, 2H) 6,68 (дд, 1H) 6,40 (дд, 1H) 6,16 (д, 1H) 4,39-4,49 (м, 2H) 4,23-4,35 (м, 2H) 3,85 (дд, J=11,87, 2,71 Гц, 2H) 3,20-3,30 (м, 4H) 2,98-3,10 (м, 4H) 2,66-2,77 (м, 2H) 2,11-2,30 (м, 6H) 2,02-2,12 (м, 3H) 1,99 (с, 1H) 1,82-1,97 (м, 1H) 1,54-1,67 (м, 4H) 1,20-1,34 (м, 2H).

ПРИКЛАД 354

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-циклопропілморфолін-2-іл)метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 354A

5 трет-бутил 2-((2-нітро-4-сульфамойлфеноксид)метил)морфолін-4-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання трет-бутил 2-(гідроксиметил)-морфолін-4-карбоксилату замість тетрагідро-2Н-піран-4-іл-метанолу в Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 354B

10 4-(морфолін-2-ілметокси)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 354A замість сполуки Прикладу 113A у Прикладі 134A.

ПРИКЛАД 354C

4-((4-циклопропілморфолін-2-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

15 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 354B замість сполуки Прикладу 173A у Прикладі 173B.

ПРИКЛАД 354D

20 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-циклопропілморфолін-2-іл)метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 354C замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 12,98 (с, 1H), 9,06 (д, 1H), 8,50 (дд, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,66 (т, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,26 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 4,31 (дд, 1H), 4,22 (дд, 1H), 3,92 (м, 1H), 3,83 (д, 1H), 3,56 (дт, 1H), 3,07 (м, 5H), 2,77 (с, 2H), 2,68 (д, 1H), 2,35 (м, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,59 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H), 0,40 (м, 4H).

ПРИКЛАД 355

30 N-([5-хлор-6-[(транс-1-фтор-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 355A

5-хлор-6-((транс-1-фтор-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси)піридин-3-сульфонамід

35 До охолодженого (0°C) розчину сполуки Прикладу 350E (1,2 г) у тетрагідрофурані (30 мл) додавали по краплях розчин метилмагнійброміду (5 мл, 3,0М у простому ефірі). При додаванні реакційна суміш отверджувалась. До суміші додавали додаткову кількість тетрагідрофурану (10 мл) і перемішування продовжували протягом 1 години. Суміш виливали у водний розчин NH₄Cl і екстрагували етилацетатом (3× 150 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Суміш фільтрували й концентрували. Залишок розчиняли в диметилсульфоксиді/метанолі (20 мл, 1:1) і завантажували в систему Gilson, C18(100A) 250×121,2 мм (10 мікрон), з використанням від 30 % ацетонітрилу до 65 % ацетонітрилу протягом 40 хвилин для розділення двох ізомерів і виділення вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 355B

45 N-([5-хлор-6-[(транс-1-фтор-4-гідрокси-4-метилциклогексил)-метокси]піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 355A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,63 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,37 (д, 1H), 6,22 (д, 1H), 4,49 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,06 (м, 4H), 2,84 (м, 1H), 2,25 (м, 6H), 1,96 (с, 3H), 1,83 (м, 4H), 1,44 (м, 6H), 1,14 (с, 3H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 356

55 N-([5-хлор-6-[(цис-1-фтор-4-гідрокси-4-метилциклогексил)-метокси]піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 356A

5-хлор-6-((цис-1-фтор-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 355A.

60 ПРИКЛАД 356B

N-((5-хлор-6-((цис-1-фтор-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси)піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 356A замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,65 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,48 (с, 1H), 4,34 (с, 1H), 3,08 (м, 4H), 2,89 (д, 2H), 2,27 (м, 5H), 1,93 (м, 4H), 1,66 (м, 4H), 1,43 (м, 4H), 1,11 (с, 3H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 357

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-ціано-4-((4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)метокси)феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 357A

етил 4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-карбоксилат

До 1-трет-бутил 4-етил 4-фторпіперидин-1,4-дикарбоксилату (1,000 г) додавали HCl (4,0М у діоксані, 4,54 мл). Через 1 годину реакційну суміш концентрували й сушили в умовах високого вакууму. Отриману тверду речовину розчиняли в дихлорметані (5 мл) і обробляли триацетоксиборогідридом натрію (1,155 г) і оксетан-3-оном (0,262 г) і перемішували протягом ночі. Реакцію гасили насиченим розчином NaHCO₃ (20 мл) і суміш екстрагували в дихлорметан (2×25 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Хроматографія на силікагелі (Reveleris 80 г) і елюювання з використанням градієнта 0,5 % до 3,75 % метанолу/дихлорметан протягом 40 хвилин (швидкість потоку = 30 мл/хв) давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 357B

(4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)метанол

До розчину сполуки Прикладу 357A (0,59 г) у тетрагідрофурані (5 мл) додавали алюмогідрид літію (1,80 мл) при 0 °С. Реакційну суміш видаляли із крижаної бані й давали нагрітися до кімнатної температури. Реакцію гасили додаванням по краплях 0,6 мл води з наступним додаванням 0,2 мл 2Н водного розчину NaOH. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали етилацетатом (50 мл). Суміш і залишок завантажували на силікагель (Reveleris 40 г) і елюювали з використанням градієнта 0,75 % до 7,5 % метанолу/дихлорметан протягом 30 хвилин (швидкість потоку = 40 мл/хвилин) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 357C

3-ціано-4-((4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)метокси)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 357B замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 284A.

ПРИКЛАД 357D

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((3-ціано-4-((4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)метокси)феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 357C замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 11,49-11,14 (м, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,03 (д, 2H), 7,51 (дд, 3H), 7,43-7,26 (м, 3H), 7,12-6,96 (м, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,55 (т, 2H), 4,45 (т, 2H), 4,34 (д, 2H), 3,49 (с, 1H), 3,09 (с, 8H), 2,39-1,66 (м, 14H), 1,39 (с, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 358

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((4-((транс-4-етил-4-гідроксициклогексил)метил)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 358A

бензил (4-етил-4-гідроксициклогексил)метилкарбамат

До інтенсивно перемішуваного розчину бензил (4-оксоциклогексил)метилкарбамату (1 г) у тетрагідрофурані (20 мл) при -78°С повільно додавали розчин 1 М етилмагнійброміду (11,48 мл, 11,48 ммоль) у простому ефірі. Після завершення додавання суміш перемішували при -78°С протягом 2 годин і нагрівали до 0°С і перемішували на крижаній бані протягом 30 хвилин. Реакцію гасили охолодженим водним розчином NH₄Cl. Осаджені частинки відфільтровували й промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані й завантажували на систему очищення Analogix і елюювали сумішшю 0-50 % етилацетату в дихлорметані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 358B

4-(амінометил)-1-етилциклогексанол

Суміш сполуки Прикладу 358A (500 мг) і 10 % Pd/C (100 мг) у тетрагідрофурані (15 мл) перемішували в атмосфері H_2 протягом 3 годин. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

5 ПРИКЛАД 358C

4-((транс-4-етил-4-гідроксициклогексил)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку Прикладу 358B (270 мг) і 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (417 мг) у тетрагідрофурані обробляли триетиламіном (0,8 мл) протягом ночі. Реакцію гасили водою. Отриману суміш нейтралізували розведеним водним розчином HCl і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували. Залишок очищали обернено-фазовою хроматографією з використанням для елюювання 40-55 % ацетонітрилу у воді, яка містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, з виділенням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 358D

15 4-((цис-4-етил-4-гідроксициклогексил)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували й виділяли, як описано в Прикладі 358C.

ПРИКЛАД 358E

20 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-([2-(транс-4-етил-4-гідроксициклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 358C замість сполуки Прикладу 11B. 1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,69 (с, 1H), 11,35 (с, 1H), 8,56 (д, 2H), 8,05 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,45-7,57 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,00-7,10 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,98 (с, 1H), 3,24-3,31 (м, 4H), 3,07 (с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,17 (д, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,54-1,73 (м, 5H), 1,35-1,47 (м, 4H), 1,20-1,32 (м, 2H), 1,03-1,18 (м, 2H), 0,92 (с, 6H), 0,81 (т, 3H).

ПРИКЛАД 359

30 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-([2-(цис-4-етил-4-гідроксициклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 358D замість сполуки Прикладу 11B. 1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,69 (с, 1H), 11,34 (с, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,47-7,52 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,01-7,10 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,77 (с, 1H), 3,26 (т, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,10-2,26 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,46-1,61 (м, 5H), 1,28-1,46 (м, 6H), 1,12-1,24 (м, 2H), 0,92 (с, 6H), 0,82 (т, 3H).

ПРИКЛАД 360

40 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([тетрагідро-2H-піран-4-ілметил]аміно)феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 360A

етил 8-метил-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат

В 500-мл круглодонну колбу додавали діізопропіламін (7,98 мл) у тетрагідрофурані (233 мл) з одержанням безбарвного розчину. Суміш охолоджували до $-78^\circ C$ в атмосфері N_2 і додавали n-BuLi (2,5 M у гексані, 22,40 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин і додавали етил 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат (10 г). Реакційну суміш залишали для перемішування протягом 1,5 годин і потім додавали CH_3I (4,38 мл). Реакційну суміш залишали для нагрівання до кімнатної температури протягом ночі при перемішуванні. Додавали воду й водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували на роторному випарнику. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з нормальною фазою (Analogix, 0-50 % гексану/етилацетат).

ПРИКЛАД 360B

(8-метил-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-іл)метанол

В 500-мл круглодонну колбу додавали алюмогідрид літію (1,772 г) у тетрагідрофурані (234 мл) з одержанням суспензії. Цю суспензію охолоджували до $0^\circ C$ і додавали етил 8-метил-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат (10,66 г) через краплинну лійку. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й потім знову охолоджували до $0^\circ C$. Надлишок алюмогідриду літію повільно гасили за допомогою 1,8 мл води, 1,8 мл водного розчину NaOH (5н) і 5,6 мл води. Суспензію перемішували доти, поки солі не ставали білими, і потім фільтрували через шар силікагелю. Фільтрат концентрували на роторному випарнику й залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з нормальною фазою (Analogix, 0-75 % гексану/етилацетат).

ПРИКЛАД 360C

8-(метоксиметил)-8-метил-1,4-діоксаспіро[4.5]декан

В 250-мл круглодонну колбу додавали NaH (0,902 г) і тетрагідрофуран (37,6 мл) з одержанням суспензії. Додавали сполуку Прикладу 360B у вигляді розчину в тетрагідрофурані при кімнатній температурі. Суспензію перемішували протягом 30 хвилин і потім додавали CH_3I (0,611 мл). Реакційну суміш перемішували в атмосфері N_2 протягом ночі, обережно гасили насиченим сольовим розчином і розбавляли водою й простим ефіром. Водний шар екстрагували простим ефіром (2×) і об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували на роторному випарнику. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (Analogix, 0-60 % гексану/етилацетат).

ПРИКЛАД 360D

4-(метоксиметил)-4-метилциклогексанон

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 360C замість сполуки Прикладу 353B у Прикладі 353C.

ПРИКЛАД 360E

2-хлор-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-енкарбальдегід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 360D замість сполуки Прикладу 353C у Прикладі 353D.

ПРИКЛАД 360F

2-(4-хлорфеніл)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-енкарбальдегід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 360E замість сполуки Прикладу 353D у Прикладі 353E.

ПРИКЛАД 360G

метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 360F замість сполуки Прикладу 353E у Прикладі 353F.

ПРИКЛАД 360H

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 360G замість сполуки Прикладу 15G у Прикладі 15H.

ПРИКЛАД 360I

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)фенілсульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, замінюючи сполуку Прикладу 3J сполукою Прикладу 360H і замінюючи сполуку Прикладу 11B сполукою Прикладу 1F у Прикладі 11D. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,68 (с, 1H) 11,43 (с, 1H) 8,45-8,72 (м, 2H) 8,04 (д, 1H) 7,80 (дд, 1H) 7,44-7,61 (м, 3H) 7,34 (д, 2H) 6,99-7,20 (м, 3H) 6,68 (дд, 1H) 6,39 (дд, 1H) 6,18 (д, 1H) 3,85 (дд, 2H) 3,25-3,30 (м, 4H) 3,24 (с, 3H) 3,02-3,17 (м, 6H) 2,72 (дд, 2H) 2,18 (с, 5H) 2,03-2,13 (м, 2H) 1,81-1,93 (м, 2H) 1,57-1,67 (м, 2H) 1,47-1,56 (м, 1H) 1,17-1,41 (м, 3H) 0,91 (с, 3H).

ПРИКЛАД 361

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-(((2S)-4-(оксетан-3-іл)морфолін-2-іл)метил)аміно)феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 361A

(S)-3-нітро-4-((4-(оксетан-3-іл)морфолін-2-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 259E замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату і використання 3-оксетанону замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду в Прикладі 1A.

ПРИКЛАД 361B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-(((2S)-4-(оксетан-3-іл)морфолін-2-іл)метил)аміно)феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 361A замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ^1H ЯМР (500 МГц, піридин- d_5) δ 13,00 (с, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,87 (т, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,96 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 4,64 (м, 4H), 3,93 (м, 1H), 3,89 (д, 1H), 3,68 (дт, 1H), 3,53-3,35 (м, 3H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,72 (д, 1H), 2,44 (д, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,85 (т, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 362

N-((3-хлор-4-[(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]феніл)сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 362A

5 3-хлор-4-(((1г, 4г)-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси)-бензолсульфонамід

До розчину сполуки Прикладу 341F (300 мг) в N, N-диметилформаміді (10 мл) додавали гідрид натрію (416 мг) по порціях. Отриману суспензію перемішували протягом 15 хвилин. Додавали 3-хлор-4-фторбензолсульфонамід (425 мг) і перемішування продовжували протягом 72 годин. Реакцію гасили водою й рН доводили до ~7. Суміш розбавляли насиченим сольовим розчином (75 мл) і екстрагували метиленхлоридом. Неочищений продукт виділяли з висушеного метиленхлоридного шару шляхом концентрування й очищали на силікагелі, елюючи з використанням ступінчастого градієнта 10, 25, 50 % етилацетату в метиленхлориді, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 362B

15 N-((3-хлор-4-[(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метокси]-феніл)сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 362A замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (400 МГц, піридин-d₅) δ 13,07 (м, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,31 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,69-7,67 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,97 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (м, 2H), 5,34 (шир. с, 2H), 3,82 (д, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,13 (м, 4H), 1,97-1,85 (м, 7H), 1,82-1,73 (м, 2H), 1,44-1,32 (м, 7H), 0,94 (м, 6H).

ПРИКЛАД 363

25 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-((2-ціаноетил)(циклопропіл)-аміно)-1-фторциклогексил]метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 363A

4-((4'-фторспіро[бензо[d][1,3]діоксол-2,1'-циклогексан]-4'-ил)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

30 До розчину сполуки Прикладу 350C (495 мг) в N, N-диметилформаміді (6 мл) додавали NaN (65 % у мінеральному маслі, 320 мг). Суміш перемішували протягом 30 хвилин і потім додавали 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (457 мг). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш виливали у водний розчин NH₄Cl і екстрагували етилацетатом (300 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Після фільтрування й випарювання розчинника залишок завантажували на картридж із силікагелем і елювали сумішшю 30 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 363B

4-((1-фтор-4-оксоциклогексил)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

40 До розчину сполуки Прикладу 363A (860 мг) в етанолі (30 мл) додавали концентровану HCl (10 мл) і суміш перемішували при 100°C протягом 3 годин. Суміш нейтралізували за допомогою твердого Na₂CO₃ і екстрагували дихлорметаном (300 мл), промивали водним розчином NaHCO₃, водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Фільтрування й випарювання розчинника давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 363C

45 4-((4-((2-ціаноетил)(циклопропіл)аміно)-1-фторциклогексил)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

До розчину сполуки Прикладу 363B (200 мг) у дихлорметані (6 мл) додавали 3-(циклопропіламіно)пропаннітрил (64 мг) з наступним додаванням триацетоксиборогідриду натрію (184 мг). Суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (400 мл) і промивали 2N водним розчином NaOH, водою й насиченим сольовим розчином. Після сушіння над Na₂SO₄ суміш фільтрували, і випарювання розчинника давало вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 363D

55 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-((2-ціаноетил)(циклопропіл)-аміно)-1-фторциклогексил]метокси]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 363C замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,66 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,02 (д, 2H), 7,51 (м, 3H), 7,40 (м, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,27 (д, 2H), 3,13 (м, 4H), 2,88 (м, 3H), 2,67 (м, 4H), 2,09 (м, 10H), 1,49 (м, 9H), 0,93 (с, 6H), 0,45 (м, 4H).

ПРИКЛАД 364

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((5-нітро-6-((тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно)піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 364А

5 6-аміно-5-нітропіридин-3-сульфонова кислота

6-Амінопіридин-3-сульфову кислоту (20 г) у концентрованій H_2SO_4 (80 мл) нагрівали при 50°C аж до повного розчинення суміші. До цього розчину додавали димлячу HNO_3 повільно протягом 20 хвилин, щоб внутрішня температура не перевищувала 55°C . Після завершення додавання реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 1 години. Після охолодження суміші до кімнатної температури суміш виливали в 150 г льоду. Суміш перемішували ще протягом години. Колбу охолоджували до 0°C і зберігали при 0°C ще протягом 2 годин. Тверду речовину збирали фільтруванням і промивали охолодженою сумішшю 1:1 вода/етанол (20 мл), потім діетиловим ефіром (10 мл). Тверду речовину сушили у вакуумній печі протягом ночі з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 364В

15 6-гідрокси-5-нітропіридин-3-сульфонова кислота

Сполуку Прикладу 364А (4,0 г) у водному розчині HCl (37 %, 12 мл) і воді (50 мл) обробляли шляхом додавання по краплях нітриту натрію (1,19 г) у воді (8 мл) при 0°C . Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години. Суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Воду відганяли з одержанням сухого залишку. Залишок охолоджували до кімнатної температури, потім додавали розчин 1:1 етанол/вода (20 мл). Отриману суспензію охолоджували до 0°C і зберігали при 0°C протягом 1 години. Тверду речовину збирали фільтруванням з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 364С

25 6-хлор-5-нітропіридин-3-сульфонілхлорид

Суміш сполуки Прикладу 364В (2,6 г), PCl_5 (5,91 г) і POCl_3 (10 мл) нагрівали при 120°C протягом 4 годин. Вихідна суспензія перетворювалася в прозорий розчин. Надлишок POCl_3 відганяли. Суміш охолоджували до кімнатної температури, потім залишок виливали в 50 г колотого льоду. Тверду речовину екстрагували в етилацетат. Водний шар екстрагували додатковою кількістю етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували й концентрували з одержанням неочищеного продукту, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

ПРИКЛАД 364D

35 6-хлор-5-нітропіридин-3-сульфонамід

Сполуку Прикладу 364С у тетрагідрофурані (10 мл) охолоджували до -10°C . До цього розчину додавали концентрований гідроксид амонію (0,82 мл) по краплях. Розчин перемішували при -10°C протягом 10 хвилин. Розчинник видаляли під тиском при кімнатній температурі. Залишок розподіляли між водою й етилацетатом. Водний шар екстрагували додатковою кількістю етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували й концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 5-50 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 364Е

45 5-нітро-6-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метиламіно)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 364D замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамідів і використання (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанаміну замість (4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанаміну в Прикладі 138D.

ПРИКЛАД 364F

50 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((5-нітро-6-((тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно)піридин-3-іл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 364Е замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,63 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,73 (д, 1H), 8,69 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,47-7,48 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,35 (дд, 1H), 6,22 (д, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,51 (т, 2H), 3,21-3,27 (м, 2H), 3,10 (с, 4H), 2,83 (с, 2H), 1,90-2,27 (м, 12H), 1,58 (дд, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,18-1,28 (м, 2H), 0,88-0,93 (м, 8H).

ПРИКЛАД 365

60 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-((3-нітро-4-[(2-оксаспіро[3,5]нон-7-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 365A

7-(азидометил)-2-оксаспіро[3,5]нонан

В 250-мл круглодонну колбу додавали сполуку Прикладу 351F (350 мг) у тетрагідрофурані (75,0 мл) з одержанням безбарвного розчину. Розчин охолоджували до 0°C, додавали

5 трифенілфосфін (2,94 г), діізопропілазодикарбоксилат (2,18 мл) і дифенілфосфоразидат (2,32 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Суміш концентрували й очищали залишок колонковою флеш-хроматографією з нормальною фазою (Analogix, 0-20 % гексану/етилацетат).

ПРИКЛАД 365B

2-оксаспіро[3,5]нонан-7-ілметанамін

В 50-мл круглодонну колбу додавали 10 % паладій на вуглеці (58,7 мг). Колбу продували за допомогою N₂ і додавали сполуку Прикладу 365A (400 мг) у вигляді розчину в метанолі (10,5 мл). Колбу потім продували декілька разів за допомогою N₂ (через балон) і нагрівали до 45°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через

15 целіт і фільтрат концентрували на роторному випарнику. Залишок використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

ПРИКЛАД 365C

4-(2-оксаспіро[3,5]нонан-7-ілметиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 365B

20 замість 1-(тетрагідропіран-4-іл)метиламіну в Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 365D

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-(4-(2-оксаспіро[3,5]нонан-7-ілметиламіно)-3-нітрофенілсульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 365C замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 1H) 11,25-11,49 (м, 1H) 8,48-8,66 (м, 2H) 8,03 (д, 1H) 7,79 (дд, 1H) 7,41-7,61 (м, 3H) 7,27-7,40 (м, 2H) 7,05 (т, 3H) 6,67 (дд, 1H) 6,39 (дд, 1H) 6,18 (д, 1H) 4,29 (с, 2H) 4,19 (с, 2H) 3,17-3,27 (м, 2H) 2,99-3,14 (м, 4H) 2,69-2,79 (м, 2H) 2,09-2,28 (м, 6H) 2,04 (д, 2H) 1,95 (с, 2H) 1,66 (д, 2H) 1,49-1,61 (м, 1H) 1,29-1,45 (м, 4H) 0,93-1,05 (м, 2H) 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 366

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-([4-ціано-4-метилциклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 366A

трет-бутил (4-ціано-4-метилциклогексил)метилкарбамат

До охолодженого (-78°C) розчину трет-бутил (4-ціаноциклогексил)метилкарбамату (500 мг) у тетрагідрофурані (10 мл) додавали діізопропіламід літію (2,0 мл, 2M у гептані). Суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин перед додаванням CH₃I (1 мл). Суміш потім перемішували й давали нагрітися до кімнатної температури. Реакцію гасили водним розчином NH₄Cl і суміш екстрагували етилацетатом (300 мл) і промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Фільтрування й випарювання розчинника й хроматографія на

45 силікагелі (40 % етилацетату в гексані) неочищеної речовини давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 366B

4-(амінометил)-1-метилциклогексанкарбонітрил

До розчину сполуки Прикладу 366A (480 мг) у дихлорметані (10 мл) додавали трифтороцтову кислоту (10 мл). Суміш перемішували протягом 3 годин. Суміш потім концентрували в умовах вакууму й використовували безпосередньо в наступній реакції без

50 додаткового очищення.

ПРИКЛАД 366C

4-((4-ціано-4-метилциклогексил)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

До розчину 4-фтор-3-нітробензолсульфонаміду (362 мг) у тетрагідрофурані (10 мл) додавали сполуку Прикладу 366B (250 мг) і N, N-діізопропілетиламін (2 мл). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом (300 мл) і промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Фільтрування й випарювання розчинника давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 366D

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-([4-ціано-4-метилциклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 366C замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 11,37 (м, 1H), 8,59 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,10 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,19 (с, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,75 (м, 2H), 2,17 (м, 7H), 1,76 (м, 9H), 1,32 (м, 9H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 367

{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]({4-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)аміно}метилпівалат

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання хлорметилпівалату замість хлорметилбутирату в Прикладі 368. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,72 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,22 (дд, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,55 (м, 3H), 7,36 (м, 3H), 7,03 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,41 (м, 1H), 6,17 (д, 1H), 5,83 (с, 2H), 4,40 (д, 2H), 3,78 (м, 2H), 3,59 (м, 2H), 3,08 (шир. м, 4H), 2,73 (шир. с, 2H), 2,18 (шир. м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,84 (м, 4H), 1,39 (м, 2H), 1,00 (с, 9H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 368

{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]({4-[(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси]-3-нітрофеніл}сульфоніл)аміно}метилбутират

Сполуку Прикладу 37E (500 мг) розчиняли в ацетонітрилі (3,7 мл) і додавали хлорметилбутират (77 мг) і основу Хуніга (73 мг). Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом одного дня. Після охолодження й розведення диметилсульфоксидом (4 мл) реакційну суміш очищали препаративною ВЕРХ із використанням 250×50 мм C18 колонки й з використанням для елюювання 20-100 % CH₃CN vs. 0,1 % розчин трифтороцтової кислоти у воді, з одержанням продукту у вигляді трифторацетатної солі. Сіль трифтороцтової кислоти розчиняли в дихлорметані (6 мл) і промивали 50 % водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,72 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,22 (дд, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,55 (м, 3H), 7,36 (м, 3H), 7,03 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,41 (м, 1H), 6,17 (д, 1H), 5,83 (с, 2H), 4,40 (д, 2H), 3,78 (м, 2H), 3,59 (м, 2H), 3,08 (шир. м, 4H), 2,73 (шир. с, 2H), 2,18 (м, 8H), 1,96 (с, 2H), 1,84 (м, 4H), 1,39 (м, 4H), 0,92 (с, 6H), 0,75 (т, 3H).

ПРИКЛАД 369

4-[4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}(²H₈)піперазин-1-іл]-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 369A

метил 4-[4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}(²H₈)піперазин-1-іл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоат

В 40-мл посудину додавали сполуку Прикладу 3H (1,55 г) і піперазин-d₈ (2,040 г) у диметилсульфоксиді (13 мл). Розчин нагрівали до 85°C протягом 2,5 годин і потім давали охолонути до кімнатної температури протягом ночі. Суміш переносили в 1200мл колбу й охолоджували до 5-10°C. Додавали дихлорметан (30 мл), потім додавали воду (10 мл) через шприц протягом 5 хвилин, підтримуючи температуру не вище 15°C. Шари розділяли й органічний шар промивали водою (4× 10-15 мл) для доведення рН водного шару до 8-9. Органічний шар фільтрували через Na₂SO₄ і промивали дихлорметаном (5 мл) і концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 369B

метил 4-[4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}(²H₈)піперазин-1-іл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоат

В 100-мл круглодонну колбу додавали сполуку Прикладу 369A (3,4 г), сполуку Прикладу 290B (1,321 г) і дихлорметан (3 мл) при кімнатній температурі. В окрему 50-мл тригорлу круглодонну колбу додавали триацетоксиборогідрид натрію (1,330 г) і дихлорметан (12 мл) з одержанням суспензії. Після охолодження 50-мл круглодонної колби до 18-20°C додавали розчин піперазиновий аддукт/альдегід через шприц протягом 5 хвилин. Триацетоксиборогідрид поступово розчинявся з утворенням прозорого розчину через ~5 хвилин. Ще через 10 хвилин розчин ставав мутним. Через 16 годин реакційну суміш охолоджували до 5-10°C. Додавали насичений водний розчин NaHCO₃ (12 мл) протягом 5 хвилин, підтримуючи температуру не вище 10°C. Шари розділяли й органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ і 10 % розчином NaCl (12 мл) і потім фільтрували через Na₂SO₄ і промивали дихлорметаном (4 мл). Розчин концентрували на роторному випарнику й потім концентрували з метанолом (40 мл). Отриманий розчин охолоджували до 5-10°C і продукт осаджували. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім фільтрували й промивали метанолом (5 мл) і продукт сушили на повітрі.

ПРИКЛАД 369C

4-[4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)^{(2)H₈}піперазин-1-іл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 369B замість сполуки Прикладу 15G у Прикладі 15H.

ПРИКЛАД 369D

4-[4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)^{(2)H₈}піперазин-1-іл]-N-([3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

До суміші сполуки Прикладу 369C (2,0 г), сполуки Прикладу 1F (1,1 г) і N, N-диметилпіридин-4-аміну (0,7 г) у дихлорметані (20 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-[3-(диметиламіно)пропіл]-карбодііміду (0,8 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили за допомогою N, N-диметилетан-1,2-діаміну (0,6 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш екстрагували 20 % водним розчином оцтової кислоти й промивали 5 % водним розчином NaCl. Додавали метанол (2 мл) і етилацетат (18 мл) і й осад збирали фільтруванням з одержанням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,71 (с, 1H), 11,37 (шир. с, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,47-7,54 (м, 3H), 7,31-7,34 (м, 2H), 7,09 (д, 1H), 7,01-7,03 (м, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,21-3,30 (м, 4H), 3,00-3,10 (с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,05-2,24 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,80-1,93 (м, 1H), 1,55-1,64 (м, 2H), 1,37 (т, 2H), 1,18-1,31 (м, 2H), 0,90 (с, 6H).

ПРИКЛАД 370

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-([3-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-6-іл]сульфоніл)бензамід

ПРИКЛАД 370A

5-аміно-6-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)піридин-3-сульфонамід

Суміш сполуки Прикладу 364E (0,16 г) і 5 % паладію на вуглєці (0,025 г) в етанолі (5 мл) обробляли за допомогою балона водню. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Тверду речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 370B

3-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-6-сульфонамід

Сполуку Прикладу 370A (0,085 г) у воді (10 мл) обробляли за допомогою концентрованої H₂SO₄ (0,5 мл). Розчин охолоджували до 0°C. До цього розчину додавали NaNO₂ (0,023 г) у воді (1 мл) по краплях. Розчин перемішували протягом 1 години при 0°C. Реакційну суміш виливали в насичений розчин NaHCO₃ і екстрагували етилацетатом три рази. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 370C

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-6-ілсульфоніл)бензамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 370B замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,60 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,92 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,45-7,46 (м, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,66 (дд, 1H), 6,32 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 4,63 (д, 2H), 3,80 (дд, 2H), 3,21-3,30 (м, 2H), 3,16 (с, 4H), 2,83 (с, 2H), 2,19-2,29 (м, 6H), 1,97 (с, 2H), 1,33-1,41 (м, 6H), 0,93 (с, 2H).

ПРИКЛАД 371

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([6-((транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил)аміно]-5-нітропіридин-3-іл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 371A

6-((транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метиламіно)-5-нітропіридин-3-сульфонамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 364D замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонаміду й використання сполуки Прикладу 376B замість сполуки Прикладу 138C у Прикладі 138D. Вказану в заголовку сполуку виділяли з використанням систем Gilson обернено-фазової препаративної ВЕРХ і препаративної колонки Phenomenex (Luna, 5 мкм, C18(2), 250×21,20 мм, 5 Å), використовуючи для елюювання 20-80 % ацетонітрилу у воді з 0,1 % TFA.

ПРИКЛАД 371B

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(6-((транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил)аміно)-5-нітропіридин-3-іл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 371A замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,63 (с, 1H), 11,53-10,99 (м, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,71 (дд, 2H), 8,01 (д, 1H), 7,61-7,44 (м, 3H), 7,44-7,28 (м, 2H), 7,12-6,97 (м, 2H), 6,76-6,61 (м, 1H), 6,36 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 3,92 (с, 1H), 3,48 (т, 2H), 3,10 (с, 4H), 2,83 (с, 2H), 2,24 (дд, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,37 (ддд, 11H), 1,07 (с, 3H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 372

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(5-ціано-6-([4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]метокси)піридин-3-іл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 372A

етил 4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-карбоксилат

До 1-трет-бутил 4-етил 4-фторпіперидин-1,4-дикарбоксилату (1,00 г) додавали HCl (4,0M у діоксані, 4,54 мл). Через 1 годину реакційну суміш концентрували й сушили в умовах високого вакууму. Отриману тверду речовину розчиняли в дихлорметані (5 мл) і обробляли триацетоксиборогідридом натрію (1,155 г) і оксетан-3-оном (0,262 г) і перемішували протягом ночі. Реакцію гасили насиченим розчином NaHCO₃ (20 мл) і суміш екстрагували в дихлорметан (2×25 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Хроматографія на силікагелі (Reveleris 80 г) і елюювання з використанням градієнта 0,5 % до 3,75 % метанолу/дихлорметан протягом 40 хвилин (швидкість потоку = 30 мл/хвилина) давали вказану в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 372B

(4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)метанол

До розчину сполуки Прикладу 372A (0,59 г) у тетрагідрофурані (5 мл) додавали алюмогідрид літію (1,80 мл) при 0 °C. Реакційну суміш видаляли із крижаної бані й давали нагрітися до кімнатної температури. Реакцію гасили шляхом додавання по краплях 0,6 мл води з наступним додаванням 0,2 мл 2N водного розчину NaOH. Реакційну суміш фільтрували через діатомову землю й промивали етилацетатом (50 мл). Органічні шари концентрували й завантажували на силікагель (Reveleris 40 г), елюючи з використанням градієнта 0,75 % до 7,5 % метанолу/дихлорметан протягом 30 хвилин (швидкість потоку = 40 мл/хвилини), з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 372C

5-бром-6-((4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 372B замість тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу й використання сполуки Прикладу 36A замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 372D

5-ціано-6-((4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 372C замість сполуки Прикладу 36B у Прикладі 36C.

ПРИКЛАД 372E

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-(5-ціано-6-((4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)метокси)піридин-3-ілсульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 372D замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,58 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,48-7,30 (м, 4H), 7,06 (д, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,37-6,22 (м, 2H), 4,65-4,40 (м, 6H), 3,58 (с, 1H), 3,12 (с, 6H), 2,84-2,59 (м, 4H), 2,17 (с, 6H), 1,96 (д, 6H), 1,41 (с, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 373

N-(4-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл)сульфамоїл)-2-нітрофеніл)морфолін-4-карбоксамід

ПРИКЛАД 373A

морфолін-4-карбоксамід

Розчин морфолін-4-карбонілхлориду (2,0 г) у метанолі (10 мл) і 7 н NH₃ у метанолі (5 мл) перемішували при 45°C протягом ночі. Суміш концентрували з одержанням твердої речовини, яку сушили в умовах вакууму.

ПРИКЛАД 373B

N-(2-нітро-4-сульфамоїлфеніл)морфолін-4-карбоксамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 373А замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 373С

Н-(4-(N-(2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоіл)сульфамойл)-2-нітрофеніл)морфолін-4-карбоксамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 373В замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹Н ЯМР (500 МГц, піридин-*d*₅) δ 13,02 (с, 1Н), 10,41 (с, 1Н), 9,27 (д, 1Н), 8,81 (д, 1Н), 8,50 (дд, 1Н), 8,40 (д, 1Н), 8,09 (д, 1Н), 7,65 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,76 (дд, 1Н), 6,54 (д, 1Н), 6,48 (м, 1Н), 3,67 (м, 4Н), 3,58 (м, 4Н), 3,07 (м, 4Н), 2,77 (с, 2Н), 2,26 (т, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 374

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-(метоксиметил)циклогексил]метил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 374А

(4,4-диетоксициклогексил)метанол

Етил 4,4-диетоксициклогексанкарбоксилат (6,67 г), синтезований відповідно до описаної в літературі процедури (European Journal of Organic Chemistry, 2008, 5, 895) у тетрагідрофурані (60 мл) обробляли розчином 2 М алюмогідриду літію в тетрагідрофурані (14,5 мл) при 0°C протягом 1 години. Повільно додавали воду (3 мл) для гасіння реакції. Осаджені частинки відфільтровували й промивали етилацетатом. Фільтрат сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 374В

1,1-диетокси-4-(метоксиметил)циклогексан

Сполуку Прикладу 374А (665 мг) у тетрагідрофурані (20 мл) обробляли за допомогою NaN (394 мг) протягом 30 хвилин і потім повільно додавали CH₃I (0,267 мл). Отриману суміш перемішували протягом ночі й реакцію гасили за допомогою декількох крапель води. Суміш концентрували й залишок суспендували у воді й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією й елюювали сумішшю 0-15 % етилацетату в дихлорметані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 374С

4-(метоксиметил)циклогексанон

Сполуку Прикладу 374В (2,2 г) у суміші води (3 мл) і оцтової кислоти (12 мл) нагрівали при 65°C протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували. Залишок змішували з водою й насиченим водним розчином NaHCO₃ і екстрагували дихлорметаном. Дихлорметановий шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 374D

4-(метоксиметил)циклогексанкарбонітрил

До охолодженого (-10°C) розчину сполуки Прикладу 374С (1,18 г) і толуолсульфонілметилізоціаніду (2,268 г) у диметоксіетані (3 мл) і абсолютному етанолі (0,1 мл) додавали (невеликими порціями) трет-бутоксид калію (2,235 г). Реакційну суміш продовжували перемішувати при <5°C протягом 30 хвилин, нагрівали до кімнатної температури, нагрівали при 35°C протягом 30 хвилин і потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували й залишок розчиняли у воді-насиченому сольовому розчині й екстрагували дихлорметаном. Дихлорметановий шар очищали флеш-хроматографією й елюювали за допомогою 5 % етилацетату в дихлорметані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 374Е

(4-(метоксиметил)циклогексил)метанамін

До розчину сполуки Прикладу 374D (460 мг) у тетрагідрофурані (15 мл) повільно додавали розчин 2М алюмогідриду літію в тетрагідрофурані (2,252 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години й охолоджували. Додавали 2 мл 2М водного розчину NaOH і воду (5 мл). Тверду речовину відфільтровували й промивали простим ефіром. Фільтрат концентрували. Залишок змішували дихлорметаном (50 мл) і отриману суміш сушили над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 374F

4-((4-(метоксиметил)циклогексил)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Сполуку Прикладу 374Е (450 мг) і 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (693 мг) у тетрагідрофурані (10 мл) перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували й залишок суспендували в суміші CH₃CN, метанолу й води. Осаджені частинки збирали, промивали водою й сушили з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 374G

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(4-((4-(метоксиметил)циклогексил)метиламіно)-3-нітрофенілсульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 374F замість сполуки Прикладу 11B. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 11,40 (с, 1H), 8,53-8,61 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,77-7,82 (м, 1H), 7,47-7,55 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,02-7,09 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,18-3,27 (м, 5H), 3,04-3,14 (м, 5H), 2,75 (с, 2H), 2,11-2,24 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,69-1,84 (м, 3H), 1,33-1,63 (м, 7H), 0,84-1,05 (м, 9H).

ПРИКЛАД 375

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(5-хлор-6-([1-(1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл]метокси)піридин-3-іл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 375A

метил 1-(тіазол-2-іл)піперидин-4-карбоксилат

Суміш метилпіперидин-4-карбоксилату (2,045 г), 2-бромтіазола (1,64 г) і Cs₂CO₃ (5,86 г) у диметилформаміді (15 мл) нагрівали при 100°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між водою й етилацетатом. Органічний шар відділяли й водний шар екстрагували додатковою кількістю етилацетату три рази. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 375B

(1-(тіазол-2-іл)піперидин-4-іл)метанол

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 375A замість сполуки Прикладу 339A у Прикладі 339B.

ПРИКЛАД 375C

5-хлор-6-((1-(тіазол-2-іл)піперидин-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 375B замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу й використання сполуки Прикладу 40A замість сполуки Прикладу 36A у Прикладі 36B.

ПРИКЛАД 375D

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-(5-хлор-6-((1-(тіазол-2-іл)піперидин-4-іл)метокси)піридин-3-ілсульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 375C замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,65 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,48-7,49 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,80 (д, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,28 (д, 2H), 3,92 (д, 2H), 2,98-3,10 (м, 6H), 2,86 (с, 2H), 2,30 (м, 4H), 2,03-2,15 (м, 3H), 1,96 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,82-1,86 (м, 2H), 1,33-1,44 (м, 4H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 376

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(6-([цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил]аміно)-5-нітропіридин-3-іл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 376A

трет-бутил (4-гідрокси-4-метилциклогексил)метилкарбамат

Розчин трет-бутил (4-оксоциклогексил)метилкарбамату (1,00 г) розчиняли в тетрагідрофурані (20 мл) і охолоджували до -78 °C. Додавали по краплях метилмагнійбромід (4,40 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при -78 °C, потім давали нагрітися до 0 °C і перемішували протягом 30 хвилин. Отриману суспензію гасили водою (10 мл), розбавляли простим ефіром (50 мл), промивали хлоридом амонію (25 мл), промивали насиченим сольовим розчином (25 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Хроматографія на силікагелі (Reveleris 80 г) з елюванням з використанням градієнта 5 % до 50 % етилацетату/дихлорметан протягом 30 хвилин (швидкість потоку = 60 мл/хв) давала вказану в заголовку сполуку у вигляді ~2:1 суміші цис- і транс-ізомерів.

ПРИКЛАД 376B

4-(амінометил)-1-метилциклогексанол

До розчину сполуки Прикладу 376A (0,75 г) у дихлорметані (3 мл) додавали декілька крапель води з наступним додаванням трифтороцтової кислоти (1,19 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 2 годин додавали

додаткову кількість трифтороцтової кислоти (0,5 мл). Ще через 4 години реакційну суміш концентрували й сушили в умовах високого вакууму. Отриману маслянисту тверду речовину розтирали в порошок з діетиловим ефіром з обробкою ультразвуком. Фільтрування й промивання діетиловим ефіром давали вказану в заголовку сполуку у вигляді солі трифтороцтової кислоти й суміші цис- і транс-ізомерів.

ПРИКЛАД 376C

6-((цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метиламіно)-5-нітропіридин-3-сульфонамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 364D замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонаміду й використання сполуки Прикладу 376B замість (4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)метанаміну в Прикладі 138D. Вказану в заголовку сполуку виділяли з використанням системи Gilson обернено-фазової препаративної ВЕРХ із препаративною колонкою Phenomenex (Luna, 5 мкм, C18(2), 250×21,20 мм, 5 Å), елюючи за допомогою 20-80 % ацетонітрилу у воді з 0,1 % TFA.

ПРИКЛАД 376D

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(6-{{(цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил}аміно}-5-нітропіридин-3-іл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Сполуку цього Прикладу одержували шляхом використання сполуки Прикладу 376C замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,64 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,70 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,47-7,54 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,36 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 3,93 (с, 1H), 3,48 (т, 2H), 3,10 (с, 4H), 2,83 (с, 2H), 2,15-2,33 (м, 6H), 1,96 (с, 1H), 1,34-1,59 (м, 9H), 1,17-1,24 (м, 2H), 1,07 (с, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 377

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 378D замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 337D замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,07 (с, 1H), 9,31 (д, 1H), 8,68 (т, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,37 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,09 (м, 2H), 6,92 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,50 (дд, 1H), 3,20 (м, 5H), 3,06 (т, 4H), 2,77 (м, 2H), 2,57 (д, 1H), 2,49 (м, 1H), 2,17 (м, 6H), 1,86 (м, 5H), 1,69 (м, 4H), 1,40 (с, 3H), 1,23 (м, 5H).

ПРИКЛАД 378

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 378A

2-хлор-5-метокси-5-метилциклогекс-1-енкарбальдегід

Диметилформамід (1,298 мл) у дихлорметані (2,0 мл) при -10 °C обробляли за допомогою POCl₃ (1,426 мл), по краплях, з одержанням безбарвного розчину. Суміш перемішували протягом 5 хвилин і потім нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 30 хвилин. Розчин охолоджували до -10 °C, обробляли по краплях розчином 4-метокси-4-метилциклогексанону (1,74 г) у дихлорметані (2,5 мл) і перемішували протягом 4 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш виливали на суміш льоду й 25 % водного розчину ацетату натрію. Після того, як лід станув, реакційну суміш виливали в ділільну лійку й екстрагували діетиловим ефіром (4×125 мл). Діетилефірні екстракти промивали розчином NaHCO₃ і насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували й концентрували. Концентрат хроматографували на силікагелі з використанням 0 до 5 % етилацетату в гексані як елюенту.

ПРИКЛАД 378B

2-(4-хлорфеніл)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-енкарбальдегід

Сполуку Прикладу 378A (1,55 г), 4-хлорфенілборонову кислоту (1,542 г), PdOAc₂ (0,055 г), K₂CO₃ (2,84 г) і тетрабутиламонійбромід (2,65 г) об'єднували в 50-мл круглодонній колбі, оснащій магнітною мішалкою. Додавали воду (9,13 мл). Посудину продували азотом, закривали кришкою й перемішували при 45 °C протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й розподіляли між насиченим сольовим розчином і діетиловим ефіром. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували через шар целіту, концентрували й хроматографували на силікагелі з використанням 5 до 20 % етилацетату в гексані як елюенту.

ПРИКЛАД 378C

метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 378В замість 4'-хлорбіфеніл-2-карбоксальдегіду й використання сполуки Прикладу 15F замість трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату в Прикладі 1А, за винятком того, що до реакційної суміші додавали невелику кількість DMSO.

5 ПРИКЛАД 378D

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 378С замість сполуки Прикладу 15G у Прикладі 15Н.

10 ПРИКЛАД 378E

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)фенілсульфоніл)бензамід

15 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 378D замість сполуки Прикладу 1Е у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,07 (с, 1H), 9,31 (д, 1H), 8,68 (т, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,37 (дд, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,09 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,50 (дд, 1H), 3,97 (дд, 2H), 3,30 (тд, 2H), 3,21 (с, 3H), 3,15 (м, 2H), 3,06 (т, 4H), 2,77 (м, 2H), 2,57 (д, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,16 (м, 6H), 1,81 (м, 2H), 1,63 (м, 1H), 1,57 (дд, 2H), 1,32 (м, 2H), 1,21 (с, 3H).

20 ПРИКЛАД 379

метил транс-4-{{(4-{{(4-{{(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл)-2-нітрофеніл)аміно]метил}циклогексанкарбоксилат

ПРИКЛАД 379A

25 транс-метил 4-((2-нітро-4-сульфамоїлфеніламіно)метил)-циклогексанкарбоксилат

До 4-фтор-3-нітробензолсульфонаміду (0,265 г) і гідрохлориду транс-метил 4-(амінометил)циклогексанкарбоксилату в тетрагідрофурані (5 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (0,526 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Після перемішування протягом ночі реакційну суміш завантажували на силікагель (Reveleris 40 г) і елюювали з використанням градієнта 0,5 % до 3,5 % метанолу/дихлорметан протягом 30 хвилин з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 379B

35 метил транс-4-{{(4-{{(4-{{(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл)-2-нітрофеніл)аміно]метил}циклогексанкарбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 379A замість сполуки Прикладу 1F і використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E у Прикладі 1G. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,68 (с, 1H), 11,37 (с, 1H), 8,57 (дд, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,50 (с, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,25 (т, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,36-2,09 (м, 7H), 1,95 (с, 6H), 1,63 (с, 1H), 1,46-1,19 (м, 4H), 1,15-0,95 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 380

45 транс-4-{{(4-{{(4-{{(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл)-2-нітрофеніл)аміно]метил}-циклогексанкарбонова кислота

До розчину сполуки Прикладу 379B (0,162 г) у тетрагідрофурані (2 мл) і метанолі (0,5 мл) додавали 1,0 М водний розчин LiOH (0,596 мл) і реакційну суміш нагрівали до 50 °C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли дихлорметаном (30 мл) і водою (5 мл) і гасили водним розчином HCl (1,0 М, 0,6 мл). Водний шар розбавляли насиченим розчином NH₄Cl (5 мл) і видаляли. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Хроматографія на силікагелі (Reveleris 40 г) і елюювання з використанням градієнта 0,5 % до 5 % метанолу/дихлорметан протягом 30 хвилин (швидкість потоку = 40 мл/хвилину) давали вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12,00 (с, 1H), 11,68 (с, 1H), 11,38 (с, 1H), 8,55 (д, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,59-7,43 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,05 (т, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,25 (с, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,17 (д, 7H), 1,95 (с, 6H), 1,62 (с, 1H), 1,38 (с, 4H), 1,03 (дд, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 381

60 N-(4-{{(4-{{(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл)-2-нітрофеніл)-4-ціанопіридин-1-карбоксамід

ПРИКЛАД 381A

4-ціанопіридин-1-карбоксамід

Круглодонну колбу, що містить фосген (20 % мас. у толуолі, 3,16 мл) і дихлорметан (10 мл), охолоджували на крижаній бані. Додавали по краплях через шприц розчин N-етил-N-іопропілпропан-2-аміну (1,385 мл) і піперидин-4-карбонітрилу (0,441 г) у дихлорметані (5 мл). Суміш перемішували протягом ночі й потім концентрували досуха. Залишок розчиняли в метанолі (10 мл) і 2 мл розчину 7н NH_3 у метанолі. Суміш перемішували при 50 °C протягом ночі. Суміш концентрували й залишкову тверду речовину змішували з насиченим сольовим розчином (5 мл) і екстрагували етилацетатом (8×25 мл). Органічний розчин сушили (MgSO_4), фільтрували й концентрували. Неочищену речовину очищали на колонці із силікагелем з використанням для елюювання 5 % і 10 % метанолу в CH_2Cl_2 з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 381B

4-ціано-N-(2-нітро-4-сульфамойлфеніл)піперидин-1-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 381A замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 381C

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл}-2-нітрофеніл)-4-ціанопіперидин-1-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 381B замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ^1H ЯМР (500 МГц, піридин- d_5) δ 13,02 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,67 (д, 1H), 8,50 (дд, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,48 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,46 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,99 (м, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 382

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[цис-4-(метоксиметил)циклогексил]метил}аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 382A

4-((цис-4-(метоксиметил)циклогексил)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою SFC хірального розділення сполуки Прикладу 374F. Розділення здійснювали на системі Berger SFC з використанням градієнта 10-50 % метанолу в CO_2 протягом 20 хвилин і колонки Chiral Pak AD-H 21×250 мм.

ПРИКЛАД 382B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[цис-4-(метоксиметил)циклогексил]метил}аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 382A замість сполуки Прикладу 11B. ^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 11,39 (с, 1H), 8,47-8,61 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,46-7,56 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,00-7,11 (м, 3H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,22-3,26 (м, 5H), 3,07 (с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,10-2,24 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,67-1,87 (м, 2H), 1,33-1,54 (м, 10H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 383

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[транс-4-(метоксиметил)циклогексил]метил}аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 383A

4-((транс-4-(метоксиметил)циклогексил)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою SFC хірального розділення сполуки Прикладу 374F. Розділення здійснювали на системі Berger SFC з використанням градієнта 10-50 % метанолу в CO_2 протягом 20 хвилин і колонки Chiral Pak AD-H 21×250 мм.

ПРИКЛАД 383B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]-метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-{[транс-4-(метоксиметил)циклогексил]метил}аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 11D, з використанням сполуки Прикладу 383A замість сполуки Прикладу 11B. ^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,69 (с, 1H), 11,38 (с, 1H), 8,51-8,64 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,46-7,58 (м, 3H), 7,32-7,38 (м, 2H), 7,00-7,10 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,22-3,28 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 3,12 (д, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,10-2,25 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,76 (т, 4H), 1,45-1,63 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,85-1,05 (м, 10H).

ПРИКЛАД 384

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-N-([1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензотриазол-5-іл]сульфоніл)бензамід

ПРИКЛАД 384А

3-аміно-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метиламіно)-бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 1F замість сполуки Прикладу 364Е у Прикладі 370А.

ПРИКЛАД 384В

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 384А замість сполуки Прикладу 370А у Прикладі 370В.

ПРИКЛАД 384С

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-N-([1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензотриазол-5-іл]сульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 384В замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 11,69 (с, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 7,97-8,04 (м, 3Н), 7,47-7,55 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,03 (д, 2Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,17 (д, 1Н), 4,66 (д, 2Н), 3,79-3,82 (м, 2Н), 3,19-3,23 (м, 2Н), 3,16 (с, 4Н), 2,76 (с, 2Н), 2,14-2,20 (м, 8Н), 1,95 (с, 2Н), 1,31-1,40 (м, 6Н), 0,92 (с, 2Н).

ПРИКЛАД 385

N-([5-хлор-6-([2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]дец-8-іл)метокси]піридин-3-іл]сульфоніл)-4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 385А

1-(амінометил)-4-(бензилоксиметил)циклогексанол

Суспензію сполуки Прикладу 341D (5 г), йодиду цинку (0,183 г) і безводного простого ефіру (50 мл) охолоджували на крижаній бані й додавали по краплях триметилсиланкарбонітрил (3,45 мл). Реакційній суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища при перемішуванні протягом 45 хвилин. Реакційну суміш додавали по краплях через шприц до суспензії алюмогідриду літію (2,78 г) у простому ефірі (75 мл) і реакційну суміш потім нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані й гасили дуже повільно шляхом обережного додавання води (2,8 мл), підтримуючи температуру нижче 5°C. Додавали простий ефір (100 мл) з наступним додаванням 4 н водного розчину гідроксиду натрію (2,8 мл) і води (8,4 мл). Суміш далі розбавляли простим ефіром (150 мл) і додавали безводний сульфат натрію (70 г). Отриману суспензію перемішували протягом 18 годин і фільтрували. Тверді речовини промивали простим ефіром (4×150 мл). Об'єднані органічні шари сушили за допомогою Na₂SO₄, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 385В

8-(бензилоксиметил)-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-2-он

Суміш сполуки Прикладу 385А (475 мг) і гідроксиду калію (641 мг) у толуолі (10 мл) і воді (25 мл) охолоджували на крижаній бані й додавали по краплях фосген (20 % у толуолі, 2,178 мл), підтримуючи температуру нижче 3°C. Реакційну суміш швидко перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин, нагріваючи її при цьому до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш розподіляли між насиченим сольовим розчином (100 мл) і етилацетатом (100 мл). Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 385С

8-(гідроксиметил)-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-2-он

Розчин сполуки Прикладу 385В (500 мг) в етанолі додавали до вологого 20 % гідроксиду паладію на вуглєці (2500 мг) в 50-мл посудині високого тиску. Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин під тиском водню 30 ф/дюйм² (2,109 кг/см²). Суміш фільтрували й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 385D

5-хлор-6-((2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-8-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

До розчину сполуки Прикладу 385С (325 мг, 1,755 ммоль) у суміші тетрагідрофурану (16 мл) і N, N-диметилформаміду (8 мл) додавали гідрид натрію (281 мг, 7,02 ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали 5,6-дихлорпіридин-3-сульфонамід (389 мг) і реакційну суміш перемішували протягом 42 годин. Реакцію гасили водою (5 мл) і концентрували. Залишок розбавляли 75 % насиченим сольовим розчином (200 мл) і екстрагували метилєнхлоридом (3×200 мл). Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали на силікагелі й елюювали за допомогою

ступінчастого градієнта 1, 5 і 10 % метанолу в метиленхлориді з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 385Е

5 N-((5-хлор-6-[(2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]дец-8-ил)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-[(2-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 385D замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹Н ЯМР (400 МГц, піридин-d₅) δ 13,07 (м, 1Н), 9,16 (д, 1Н), 8,74 (м, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 8,42 (д, 1Н), 8,12 (д, 1Н), 7,67 (д, 2Н), 7,45 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,51 (м, 2Н), 5,17 (шир. с, 1Н), 4,19 (м, 2Н), 3,41 (с, 2Н), 3,06 (м, 4Н), 2,77 (с, 2Н), 2,26 (м, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 2,01-1,88 (м, 4Н), 1,84-1,68 (м, 5Н), 1,39 (м, 2Н), 1,13 (м, 2Н), 0,94 (м, 6Н).

ПРИКЛАД 386

15 N-(4-[[4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-бензоіл]сульфамоіл]-2-нітрофеніл)-4-метоксипіперидин-1-карбоксамід

ПРИКЛАД 386А

4-метоксипіперидин-1-карбоксамід

20 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 4-метокси-піперидину замість піперидин-4-карбонітрилу в Прикладі 381А.

ПРИКЛАД 386В

4-метокси-N-(2-нітро-4-сульфамоїлфеніл)піперидин-1-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 386А замість (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24А.

25 ПРИКЛАД 386С

N-(4-[[4-(4-[(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-бензоіл]сульфамоїл]-2-нітрофеніл)-4-метоксипіперидин-1-карбоксамід

30 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 386В замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹Н ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,03 (с, 1Н), 10,47 (с, 1Н), 9,28 (д, 1Н), 8,79 (д, 1Н), 8,48 (дд, 1Н), 8,40 (д, 1Н), 8,08 (д, 1Н), 7,65 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,76 (дд, 1Н), 6,53 (с, 1Н), 6,48 (м, 1Н), 3,82 (м, 2Н), 3,38 (м, 2Н), 3,36 (м, 1Н), 3,23 (с, 3Н), 3,07 (м, 4Н), 2,77 (с, 2Н), 2,26 (т, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,80 (м, 2Н), 1,61 (м, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

35 ПРИКЛАД 387

N-((5-хлор-6-[(2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1,3-бензотіазол-5-іл)метокси]піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 387А

40 етил 3-бром-4-оксоциклогексанкарбоксилат

Етил 4-оксоциклогексанкарбоксилат (3,0 г) у дихлорметані (20 мл) обробляли додаванням по краплях бром (2,82 г) у дихлорметані (10 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли й продукт використовували без додаткового очищення.

45 ПРИКЛАД 387В

етил 2-метил-4,5,6,7-тетрагідробензо[d]тіазол-6-карбоксилат

Суміш сполуки Прикладу 387А (4,4 г) і етантіоаміду (1,33 г) в N, N-диметилформаміді (50 мл) нагрівали при 140°C протягом 20 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між водою й етилацетатом. Водний шар екстрагували додатковою кількістю етилацетату три рази. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 387С

55 (2-метил-4,5,6,7-тетрагідробензо[d]тіазол-6-іл)метанол

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 387В замість сполуки Прикладу 339А у Прикладі 339В.

ПРИКЛАД 387D

5-хлор-6-((2-метил-4,5,6,7-тетрагідробензо[d]тіазол-6-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

60 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 40А замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у Прикладі 24А.

ПРИКЛАД 387Е

N-((5-хлор-6-((2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1,3-бензотіазол-5-іл)метокси)піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 387D замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,66 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,48-7,49 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (дд, Гц, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,39 (дд, Гц, 2H), 3,11 (с, 4H), 2,89-2,93 (м, 2H), 2,65-2,77 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,32-2,36 (м, 4H), 2,15 (с, 2H), 2,02-2,05 (м, 1H), 1,95 (с, 2H), 1,60-1,63 (м, 1H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 2H).

ПРИКЛАД 388

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-N-[[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл]сульфоніл]бензамід

ПРИКЛАД 388А

5-бром-6-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метиламіно)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 36А замість 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід у Прикладі 1F.

ПРИКЛАД 388В

(Е)-5-(2-етоксивініл)-6-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метиламіно)піридин-3-сульфонамід

Суміш сполуки Прикладу 388А (0,65 г), (Е)-2-(2-етоксивініл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (0,735 г), ацетату паладію (0,013 г), дициклогексил(2',6'-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфіну (0,057 г) і фосфату калію (0,788 г) в CH₃CN (9 мл) і воді (6 мл) нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між водою й етилацетатом. Водний шар екстрагували додатковою кількістю етилацетату три рази. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 388С

1-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-сульфонамід

Сполуку Прикладу 388В (0,57 г) в оцтовій кислоті (15 мл) нагрівали при 90°C протягом 2 годин. Розчинник видаляли й залишок розчиняли в етилацетаті. Суміш промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували. Залишок обробляли сумішшю 1:1 етилацетату й гексану й фільтрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 388D

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-N-[[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл]сульфоніл]бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 388С замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,72 (с, 1H), 8,74 (д, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,52-7,53 (м, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,03 (д, 2H), 6,66 (д, 1H), 6,64 (д, 1H), 6,41 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,19 (д, 2H), 3,79 (дд, 2H), 3,18-3,23 (м, 2H), 3,06 (с, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,13-2,17 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,25-1,39 (м, 6H), 0,92 (с, 2H).

ПРИКЛАД 389

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-[[3-хлор-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 389А

3-хлор-1-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-сульфонамід

Суміш сполуки Прикладу 388С (0,15 г) і N-хлорсукциниміда (0,081 г) в CH₃CN (8 мл) нагрівали при 90°C протягом 16 годин. Розчинник видаляли й залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на діоксиді кремнію з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 389В

4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-[[3-хлор-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 389А замість сполуки Прикладу 11В у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 8,80 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,48-7,51 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,03 (д, 2H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,18 (д, 2H), 3,80 (дд, 2H), 3,20-

3,22 (м, 2H), 3,06 (с, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,14-2,21 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,23-1,39 (м, 6H), 0,92 (с, 2H).

ПРИКЛАД 390

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4-(метоксиметил)-4-метилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-
5 ({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 390A

метил 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-7-карбоксилат

Метил 3-оксоциклогексанкарбоксилат (930 мг) і п-толуолсульфонат піридинію (299 мг)
10 об'єднували в толуолі (29,8 мл) з одержанням безбарвного розчину. Додавали етиленгліколь (0,996 мл) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником з використанням пастки Діна-Старка протягом 2 днів. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали триетиламін і потім суміш концентрували на роторному випарнику. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з нормальною фазою (Analogix 0-40 % гексану/етилацетат).

ПРИКЛАД 390B

метил 7-метил-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-7-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 390A
замість етил 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату в Прикладі 360A.

ПРИКЛАД 390C

(7-метил-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-7-іл)метанол

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 390B
замість етил 8-метил-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату в Прикладі 360B.

ПРИКЛАД 390D

7-(метоксиметил)-7-метил-1,4-діоксаспіро[4.5]декан

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 390C
замість сполуки Прикладу 360B у Прикладі 360C.

ПРИКЛАД 390E

3-(метоксиметил)-3-метилциклогексанон

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 390D
замість сполуки Прикладу 353B у Прикладі 353C.

ПРИКЛАД 390F

2-хлор-4-(метоксиметил)-4-метилциклогекс-1-енкарбальдегід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 390E
замість сполуки Прикладу 353C у Прикладі 353D.

ПРИКЛАД 390G

2-(4-хлорфеніл)-4-(метоксиметил)-4-метилциклогекс-1-енкарбальдегід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 390F
замість сполуки Прикладу 353D у Прикладі 353E.

ПРИКЛАД 390H

метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4-(метоксиметил)-4-
метилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 390G
замість сполуки Прикладу 353E у Прикладі 353F.

ПРИКЛАД 390I

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4-(метоксиметил)-4-
метилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 390H
замість сполуки Прикладу 15G у Прикладі 15H.

ПРИКЛАД 390J

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4-(метоксиметил)-4-
метилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-
іл)метиламіно)фенілсульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, замінюючи сполуку Прикладу 3J сполукою
Прикладу 390I і замінюючи сполуку Прикладу 11B сполукою Прикладу 1F у Прикладі 11D. У
55 цьому прикладі неочищений продукт очищали з використанням колонковою флеш-
хроматографії з нормальною фазою (Analogix, 0,4-4 % метанолу в дихлорметані). ¹H ЯМР (300
МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,68 (с, 1H) 11,22-11,49 (м, 1H) 8,60 (т, 1H) 8,56 (д, 1H) 8,04 (д,
1H) 7,80 (дд, 1H) 7,53 (д, 1H) 7,49-7,52 (м, 1H) 7,48 (с, 1H) 7,34 (д, 1H) 7,11 (д, 1H) 7,04 (д, 2H)
6,68 (дд, 1H) 6,37-6,41 (м, 1H) 6,19 (д, 1H) 3,80-3,90 (м, 2H) 3,24-3,30 (м, 4H) 3,22-3,25 (м, 3H)
3,04-3,14 (м, 6H) 2,70-2,79 (м, 2H) 2,04-2,29 (м, 7H) 1,77-1,94 (м, 2H) 1,56-1,67 (м, 2H) 1,45-1,56
60 (м, 1H) 1,30-1,42 (м, 1H) 1,17-1,30 (м, 2H) 0,91 (с, 3H).

ПРИКЛАД 391

N-[(4-{[4,4-біс(гідроксиметил)циклогексил]метокси}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 391A

метил 4-(гідроксиметил)циклогексанкарбоксилат

До охолодженого (0 °C) розчину 4-(гідроксиметил)циклогексанкарбонової кислоти (40 г) у метанолі (632 мл) додавали тіонілхлорид (22,15 мл) по краплях через краплинну лійку. Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури, перемішували протягом 1 години, концентрували на роторному випарнику й залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з нормальною фазою (Analogix, 0-100 % гексану/етилацетат).

ПРИКЛАД 391B

метил 4-((трет-бутилдиметилсилілокси)метил)-циклогексанкарбоксилат

До розчину сполуки Прикладу 391A (43,6 г) і триетиламіну (42,3 мл) у дихлорметані (633 мл) додавали трет-бутилдиметилсилілхлорид (38,1 г) і 4-диметиламінопіридин (3,09 г) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин NH₄Cl і шари розділяли. Органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували на роторному випарнику. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з нормальною фазою (Analogix, 0-40 % гексану/етилацетат).

ПРИКЛАД 391C

диметил 4-((трет-бутилдиметилсилілокси)метил)циклогексан-1,1-дикарбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 391B замість етил 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату й використання метилхлорформіату замість етилхлорформіату в Прикладі 351A.

ПРИКЛАД 391D

4-((трет-бутилдиметилсилілокси)метил)циклогексан-1,1-диіл)диметанол

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 391C замість сполуки Прикладу 351A у Прикладі 351B.

ПРИКЛАД 391E

(3,3-диметил-2,4-діоксаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метанол

До розчину сполуки Прикладу 391D (1 г) і 2, 2-диметоксипропану (1,276 мл) в N, N-диметилформаміді (6,93 мл) додавали моногідрат пара-толуолсульфонової кислоти (1,451 г). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі, додавали триетиламін і розчин концентрували на роторному випарнику. Залишок витримували в умовах високого вакууму протягом ночі для видалення N, N-диметилформаміду. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з нормальною фазою (Analogix-0-100 % гексану/етилацетат).

ПРИКЛАД 391F

4-((3,3-диметил-2,4-діоксаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метокси)-3-нітробензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 391E замість (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу в Прикладі 24A.

ПРИКЛАД 391G

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(4-((3,3-диметил-2,4-діоксаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метокси)-3-нітрофенілсульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 3J замість сполуки Прикладу 1E і використання сполуки Прикладу 391F замість сполуки Прикладу 1F у Прикладі 1G. У цьому прикладі неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією з нормальною фазою (Analogix, 0,4-4 % метанолу в дихлорметані).

ПРИКЛАД 391H

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-(4-((4,4-біс(гідроксиметил)циклогексил)метокси)-3-нітрофенілсульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензамід

До розчину сполуки Прикладу 391G (680 мг) у дихлорметані (3514 мкл) додавали моногідрат пара-толуолсульфонової кислоти (535 мг) і реакційну суміш залишали для перемішування протягом 3 годин. Додавали триетиламін (490 мкл) і реакційну суміш концентрували на роторному випарнику. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з нормальною фазою (Analogix 0,5-5 % дихлорметан/метанол). ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (с, 1H) 8,35 (с, 1H) 8,03 (д, 2H) 7,46-7,58 (м, 3H) 7,29-7,42 (м, 3H) 7,04 (д, 2H) 6,68 (дд, 1H) 6,39 (д, 1H) 6,20 (с, 1H) 4,19-4,35 (м, 2H) 4,05 (д, 2H) 3,37 (д, 2H) 3,17 (д, 2H) 3,09 (шир. с, 4H) 2,10-2,31 (м, 6H) 1,96 (шир. с, 2H) 1,62-1,75 (м, 1H) 1,46-1,62 (м, 4H) 1,39 (т, 2H) 1,05-1,32 (м, 4H) 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 392

N-(2-хлор-4-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл)феніл)-4-метоксипіперидин-1-карбоксамід
ПРИКЛАД 392А

5 3-хлор-4-изоціанатобензолсульфонамід

У круглодонну колбу, що містить розчин фосгену (1,573 мл) у дихлорметані (5 мл), додавали 4-аміно-3-хлорбензолсульфонамід (0,206 г) і N-етил-N-іопропілпропан-2-амін (0,521 мл). Отриманий прозорий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували й далі сушили в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

10 ПРИКЛАД 392В

N-(2-хлор-4-сульфамоїлфеніл)-4-метоксипіперидин-1-карбоксамід

До розчину сполуки Прикладу 392А у безводному тетрагідрофурані (6 мл) додавали 4-метоксипіперидин (451 мг). Суміш перемішували при 60°C протягом 3 годин. Суміш охолоджували, змішували з метанолом (20 мл) і силікагелем (6 г) і концентрували. Отриману речовину очищали на колонці із силікагелем і елюювали сумішшю 10 % метанолу в дихлорметані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 392С

N-(2-хлор-4-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл)феніл)-4-метоксипіперидин-1-карбоксамід

20 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 392В замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,03 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,28 (м, 2H), 8,08 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,65 (т, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,51 (м, 2H), 3,87 (м, 2H), 3,34 (м, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,05 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,25 (т, 2H), 2,13 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,81 (м, 2H), 1,60 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 393

N-(2-хлор-4-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл)феніл)-4-ціанопіперидин-1-карбоксамід

ПРИКЛАД 393А

30 N-(2-хлор-4-сульфамоїлфеніл)-4-ціанопіперидин-1-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання піперидин-4-карбонітрилу замість 4-метокси-піперидину в Прикладі 392В.

ПРИКЛАД 393В

35 N-(2-хлор-4-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл)феніл)-4-ціанопіперидин-1-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 393А замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 12,98 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,46 (м, 3H), 8,28 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,65 (т, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,51 (м, 2H), 3,84 (м, 2H), 3,43 (м, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,94 (м, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,86-1,73 (м, 4H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИКЛАД 394

N-(2-хлор-4-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл)феніл)-4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоксамід

45 ПРИКЛАД 394А

N-(2-хлор-4-сульфамоїлфеніл)-4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 4-гідрокси-4-метилпіперидину замість 4-метокси-піперидину в Прикладі 392В.

ПРИКЛАД 394В

50 N-(2-хлор-4-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл)феніл)-4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 394А замість сполуки Прикладу 130С у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,01 (с, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,28 (дд, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,65 (т, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,50 (дд, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,68 (м, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,69 (дт, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,36 (с, 3H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 395

60 N-(2-хлор-4-([4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл)феніл)-4-(метоксиметил)піперидин-1-карбоксамід

ПРИКЛАД 395A

N-(2-хлор-4-сульфамойлфеніл)-4-(метоксиметил)піперидин-1-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 4-метоксиметилпіперидину замість 4-метокси-піперидину в Прикладі 392B.

5 ПРИКЛАД 395B

N-(2-хлор-4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл]феніл)-4-(метоксиметил)піперидин-1-карбоксамід

10 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 395A замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,02 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,28 (дд, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,65 (т, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,51 (м, 2H), 4,28 (шир. д, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,12 (д, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,84 (дт, 2H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,13 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,79-1,65 (м, 3H), 1,39 (т, 2H), 1,25 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

15 ПРИКЛАД 396

N-[(5-хлор-6-[(5r, 8r)-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]дец-8-ил]метокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 396A

20 Транс-8-(бензилоксиметил)-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-2-он

Суміш сполуки Прикладу 385A (5,56 г) і гідроксиду калію (7,51 г) у толуолі (120 мл) і воді (300 мл) охолоджували на крижаній бані й додавали по краплях фосген (20 % у толуолі, 25,5 мл), підтримуючи температуру нижче 3°C. Реакційну суміш швидко перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин, нагріваючи її при цьому до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш розподіляли між насиченим сольовим розчином (100 мл) і етилацетатом (100 мл). Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали на силікагелі й елюювали з використанням ступінчастого градієнта 50, 75, 100 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 396B

30 транс-8-(гідроксиметил)-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-2-он

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 396A замість сполуки Прикладу 385B у Прикладі 385C.

ПРИКЛАД 396C

5-хлор-6-((транс-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-8-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

35 Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 396B замість сполуки Прикладу 385C у Прикладі 385D.

ПРИКЛАД 396D

40 N-[(5-хлор-6-[(транс-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]дец-8-ил]метокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 396C замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (400 МГц, піридин-d₅) δ 13,05 (м, 1H), 9,16 (д, 1H), 8,74 (м, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,45 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,51 (м, 2H), 5,21 (шир. с, 1H), 4,19 (д, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,92 (д, 2H), 1,84-1,68 (м, 5H), 1,39 (м, 2H), 1,13 (м, 2H), 0,93 (м, 6H).

ПРИКЛАД 397

50 N-[(5-хлор-6-[(5s, 8s)-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]дец-8-ил]метокси)піридин-3-іл]сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 397A

Цис-8-(бензилоксиметил)-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-2-он

55 Суміш сполуки Прикладу 385A (5,56 г) і гідроксиду калію (7,51 г) у толуолі (120 мл) і воді (300 мл) охолоджували на крижаній бані й додавали по краплях фосген (20 % у толуолі, 25,5 мл), підтримуючи температуру нижче 3°C. Реакційну суміш швидко перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин, нагріваючи її при цьому до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш розподіляли між насиченим сольовим розчином (100 мл) і етилацетатом (100 мл). Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали на силікагелі й елюювали з використанням ступінчастого градієнта 50, 75, 100 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 397B

Цис-8-(гідроксиметил)-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-2-он

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 397A замість сполуки Прикладу 385B у Прикладі 385C.

ПРИКЛАД 397C

5-хлор-6-((цис-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-8-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід
Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 397B замість сполуки Прикладу 385C у Прикладі 385D.

ПРИКЛАД 397D

N-[(5-хлор-6-[[цис-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]дец-8-ил]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 397C замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (400 МГц, піридин-d₅) δ 13,06 (м, 1H), 9,15 (д, 1H), 8,72 (м, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,51 (м, 2H), 5,36 (шир. с, 1H), 4,21 (д, 2H), 3,25 (с, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,13 (м, 4H), 2,02-1,96 (м, 4H), 1,86-1,77 (м, 1H), 1,76-1,71 (м, 2H), 1,64-1,52 (м, 2H), 1,39 (м, 4H), 0,94 (м, 6H).

ПРИКЛАД 398

N-(2-хлор-4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]феніл)-4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-карбоксамід

ПРИКЛАД 398A

N-(2-хлор-4-сульфамоїлфеніл)-4-морфолінопіперидин-1-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання 4-(піперидин-4-іл)морфоліну замість 4-метокси-піперидину в Прикладі 392B.

ПРИКЛАД 398B

N-(2-хлор-4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]феніл)-4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 398A замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,02 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,28 (м, 2H), 8,10 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,66 (т, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,51 (м, 2H), 4,28-4,24 (м, 2H), 3,71 (м, 4H), 3,05 (м, 4H), 2,92 (дт, 2H), 2,76 (с, 2H), 2,44 (м, 4H), 2,30-2,24 (м, 3H), 2,13 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,48 (кв.д, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 399

N-[(5-хлор-6-[[транс-4-гідрокси-4-(метоксиметил)циклогексил]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 399A

((4-метиленициклогексил)метокси)метил)бензол

Суміш метилтрифенілфосфонійброміду (12,27 г) і безводному тетрагідрофурані (60,0 мл) охолоджували до -78°C. Додавали по краплях суспензію трет-бутоксиду калію (4,37 г) у тетрагідрофурані (60,0 мл). Суміш перемішували при 0°C протягом 1 години й потім протягом 1 години при нагріванні реакційної суміші до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш охолоджували до -40°C і додавали по краплях розчин сполуки Прикладу 341D (5 г,) у тетрагідрофурані (35 мл). Після перемішування протягом 18 годин при температурі навколишнього середовища реакцію гасили обережним додаванням 33 % насиченого сольового розчину (150 мл) і розбавляли простим ефіром (150 мл). Шари розділяли й водний шар екстрагували простим ефіром (2×75 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали на силікагелі й елюювали з використанням ступінчастого градієнта 0, 10, 15, 25 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 399B

4-(бензилоксиметил)-1-(гідроксиметил)циклогексанол

До розчину сполуки Прикладу 399A (4,77 г) і гідрату 4-метилморфолін 4-оксида (3,28 г) у суміші тетрагідрофурану (90 мл) і води (13,50 мл) додавали калій діоксидодіоксоосмій дигідрат (0,325 г) і отриману суспензію швидко перемішували протягом 18 годин. Додавали сульфат натрію (12,51 г) і воду (90 мл) і перемішування продовжували протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли водою (300 мл) і екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали на силікагелі й елюювали з використанням ступінчастого градієнта 50, 100 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 399C

Транс-4-(бензилоксиметил)-1-(метоксиметил)циклогексанол

До розчину сполуки Прикладу 399B (1 г) у безводному тетрагідрофурані (50 мл) додавали гідрид натрію (0,192 г) і суспензію перемішували протягом 20 хвилин. Додавали йодметан (0,274 мл) і перемішування продовжували протягом 72 годин. Реакцію гасили насиченим сольовим розчином (150 мл) і екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали на силікагелі й елюювали з використанням ступінчастого градієнта 25, 50 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 399D

Транс-4-(гідроксиметил)-1-(метоксиметил)циклогексанол

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 399C замість сполуки Прикладу 385B у Прикладі 385C.

ПРИКЛАД 399E

5-хлор-6-((транс-4-гідрокси-4-метоксиметил)циклогексил)метокси}піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 399D замість сполуки Прикладу 385C у Прикладі 385D.

ПРИКЛАД 399F

N-[(5-хлор-6-[(транс-4-гідрокси-4-(метоксиметил)циклогексил)метокси}піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 399E замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D. ¹H ЯМР (400 МГц, піридин-d₅) δ 13,06 (м, 1H), 9,16 (д, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,74 (дд, 1H), 6,51 (м, 2H), 5,51 (шир. с, 2H), 4,31 (д, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,06 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,15-2,07 (м, 6H), 1,99-1,91 (м, 5H), 1,71-1,63 (м, 2H), 1,39 (м, 4H), 0,93 (м, 6H).

ПРИКЛАД 400

N-[(5-хлор-6-[(цис-4-гідрокси-4-(гідроксиметил)циклогексил)-метокси}піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 400A

Цис-8-(бензилоксиметил)-2,2-диметил-1,3-діоксаспіро[4.5]декан

Розчин сполуки Прикладу 399B (1250 мг), гідрату 4-метилбензолсульфонової кислоти (95 мг) і 2, 2-диметоксипропану (624 мг) в ацетоні (100 мл) перемішували протягом 18 годин. Реакцію гасили насиченим розчином бікарбонату натрію (50 мл) і отриману суспензію концентрували. Водний залишок розбавляли насиченим розчином бікарбонату натрію (75 мл) і водою (125 мл) і екстрагували етилацетатом (2×200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали на силікагелі й елюювали з використанням градієнта 0-20 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 400B

(цис-2,2-диметил-1,3-діоксаспіро[4.5]декан-8-іл)метанол

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 400A замість сполуки Прикладу 385B у Прикладі 385C.

ПРИКЛАД 400C

5-хлор-6-((цис-2,2-диметил-1,3-діоксаспіро[4.5]декан-8-іл)метокси}піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 400B замість сполуки Прикладу 385C у Прикладі 385D.

ПРИКЛАД 400D

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-(5-хлор-6-((цис-2,2-диметил-1,3-діоксаспіро[4.5]декан-8-іл)метокси}піридин-3-іл)сульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)пиперизин-1-ил)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 400C замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D.

ПРИКЛАД 400E

N-[(5-хлор-6-[(цис-4-гідрокси-4-(гідроксиметил)циклогексил)метокси}піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

До розчину сполуки Прикладу 400D (123 мг) у діоксані (2,0 мл) додавали воду (0,25 мл) і 2M розчин хлористоводневої кислоти (0,261 мл). Суміш нагрівали при 85°C протягом 18 годин. Після охолодження реакцію гасили насиченим розчином бікарбонату натрію (60 мл) і екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію,

фільтрували й концентрували. Залишок очищали обернено-фазовою хроматографією й елюювали з використанням градієнта ацетонітрилу в амоніацетатному буфері з одержанням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400 МГц, піридин-d₅) δ 13,02 (м, 1H), 9,14 (д, 1H), 8,71 (м, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,74 (дд, 1H), 6,50 (м, 2H), 5,32 (шир. с, 3H), 4,31 (д, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,22-2,11 (м, 5H), 2,05 (д, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,94-1,82 (м, 4H), 1,71-1,61 (м, 2H), 1,39 (м, 2H), 0,93 (м, 6H).

ПРИКЛАД 401

N-[(5-хлор-6-[(транс-4-гідрокси-4-(гідроксиметил)циклогексил]метокси)піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 401A

Транс-8-(бензилоксиметил)-2,2-диметил-1,3-діоксаспіро[4.5]декан

Розчин сполуки Прикладу 399B (1250 мг), гідрату 4-метилбензолсульфонової кислоти (95 мг) і 2, 2-диметоксипропану (624 мг) в ацетоні (100 мл) перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили насиченим розчином бікарбонату натрію (50 мл) і отриману суспензію концентрували. Водний залишок розбавляли насиченим розчином бікарбонату натрію (75 мл) і водою (125 мл) і екстрагували етилацетатом (2×200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали на силікагелі й елюювали з використанням градієнта 0-20 % етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 401B

(транс-2,2-диметил-1,3-діоксаспіро[4.5]декан-8-іл)метанол

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 401A замість сполуки Прикладу 385B у Прикладі 385C.

ПРИКЛАД 401C

5-хлор-6-((транс-2,2-диметил-1,3-діоксаспіро[4.5]декан-8-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 401B замість сполуки Прикладу 385C у Прикладі 385D.

ПРИКЛАД 401D

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-(5-хлор-6-((транс-2,2-диметил-1,3-діоксаспіро[4.5]декан-8-іл)метокси)піридин-3-ілсульфоніл)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)пиперизин-1-іл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 401C замість сполуки Прикладу 130C у Прикладі 130D.

ПРИКЛАД 401E

N-[(5-хлор-6-[(транс-4-гідрокси-4-(гідроксиметил)циклогексил]метокси)піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 401D замість сполуки Прикладу 400D у Прикладі 400E. ¹H ЯМР (400 МГц, піридин-d₅) δ 13,02 (м, 1H), 9,14 (д, 1H), 8,71 (м, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,74 (дд, 1H), 6,50 (м, 2H), 5,31 (шир. с, 3H), 4,31 (д, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,28-2,18 (м, 4H), 2,13 (м, 4H), 2,02-1,91 (м, 5H), 1,79-1,70 (м, 2H), 1,49-1,36 (м, 4H), 0,93 (м, 6H).

ПРИКЛАД 402

N-[(5-хлор-6-[[4-фтор-1-(оксетан-3-іл)пиперидин-4-іл]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 378D замість сполуки Прикладу 3J і використання сполуки Прикладу 277A замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (400 МГц, піридин-d₅) δ 13,04 (с, 1H), 9,12 (д, 1H), 8,72 (м, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,41 (д, 2H), 7,09 (д, 2H), 6,74 (дд, 1H), 6,51 (м, 2H), 4,64 (м, 4H), 4,53 (д, 2H), 3,39 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 3,06 (т, 4H), 2,77 (м, 2H), 2,52 (м, 4H), 2,13 (м, 10H), 1,90 (м, 3H), 1,64 (м, 1H), 1,21 (с, 3H).

ПРИКЛАД 403

4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)циклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 403A

2-хлорциклогекс-1-енкарбальдегід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання циклогексанону замість сполуки Прикладу 353C у Прикладі 353D.

ПРИКЛАД 403B

2-(4-хлорфеніл)циклогекс-1-енкарбальдегід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 403A замість сполуки Прикладу 353D у Прикладі 353E.

ПРИКЛАД 403C

метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)циклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 403B замість сполуки Прикладу 353E у Прикладі 353F.

ПРИКЛАД 403D

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)циклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 403C замість сполуки Прикладу 15G у Прикладі 15H.

ПРИКЛАД 403E

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)циклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)фенілсульфоніл)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, замінюючи сполуку Прикладу 3J сполукою Прикладу 403D і замінюючи сполуку Прикладу 11B сполукою Прикладу 1F у Прикладі 11D. У цьому прикладі неочищений продукт очищали з використанням колонкової флеш-хроматографії з нормальною фазою (Analogix, 0,4-4 % метанолу в дихлорметані). ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,68 (с, 1H) 8,52-8,64 (м, 2H) 8,04 (д, 1H) 7,80 (дд, 1H) 7,54 (д, 1H) 7,45-7,53 (м, 2H) 7,29-7,38 (м, 2H) 7,12 (с, 1H) 7,04-7,11 (м, 2H) 6,68 (дд, 1H) 6,39 (дд, 1H) 6,17 (д, 1H) 3,85 (дд, 2H) 3,19-3,30 (м, 5H) 3,01-3,11 (м, 4H) 2,67-2,78 (м, 2H) 2,07-2,31 (м, 8H) 1,79-1,96 (м, 1H) 1,53-1,70 (м, 6H) 1,14-1,34 (м, 2H).

ПРИКЛАД 404

4-(4-хлорфеніл)-1-метил-3-[(4-{4-[(3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл]сульфоніл)карбамоїл]-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)феніл}піперазин-1-іл)метил]циклогекс-3-ен-1-карбонова кислота

ПРИКЛАД 404A

трет-бутил 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання трет-бутил 4-оксоциклогексанкарбоксилату замість метил 3-оксоциклогексанкарбоксилату в Прикладі 390A. У цьому прикладі реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником з використанням пастки Діна-Старка протягом 8 годин.

ПРИКЛАД 404B

трет-бутил 8-метил-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 404A замість етил 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату в Прикладі 360A.

ПРИКЛАД 404C

трет-бутил 1-метил-4-оксоциклогексанкарбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 404B замість сполуки Прикладу 353B у Прикладі 353C.

ПРИКЛАД 404D

трет-бутил 4-хлор-3-форміл-1-метилциклогекс-3-енкарбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 404C замість сполуки Прикладу 353C у Прикладі 353D.

ПРИКЛАД 404E

трет-бутил 4-(4-хлорфеніл)-3-форміл-1-метилциклогекс-3-енкарбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 404D замість сполуки Прикладу 353D у Прикладі 353E.

ПРИКЛАД 404F

метил 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((5-(трет-бутоксикарбоніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-метилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 404E замість сполуки Прикладу 353E у Прикладі 353F.

ПРИКЛАД 404G

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((5-(трет-бутоксикарбоніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-метилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 404F замість сполуки Прикладу 15G у Прикладі 15H.

ПРИКЛАД 404H

трет-бутил 3-((4-(3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)фенілсульфонілкарбамоїл)феніл)піперазин-1-іл)метил)-4-(4-хлорфеніл)-1-метилциклогекс-3-енкарбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували, замінюючи сполуку Прикладу 3J сполукою Прикладу 404G і замінюючи сполуку Прикладу 11B сполукою Прикладу 1F у Прикладі 11D. У цьому прикладі неочищений продукт очищали з використанням колонкової флеш-хроматографії з нормальною фазою (Analogix, 0,4-4 % метанолу в дихлорметані).

ПРИКЛАД 404I

3-((4-(3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)фенілсульфонілкарбамоїл)феніл)піперазин-1-іл)метил)-4-(4-хлорфеніл)-1-метилциклогекс-3-енкарбонова кислота

Здійснювали поглинання сполуки Прикладу 404H (236 мг) у дихлорметан (824 мкл) і додавали трифтороцтову кислоту (82 мкл). Реакційну суміш перемішували доти, поки аналіз LC/MS не показав повне поглинання вихідної речовини (~1 година). Додавали надлишкову кількість триетиламіну й леткі речовини видаляли на ротормному випарнику. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з нормальною фазою (Analogix, 0,5-5 % метанолу в дихлорметані). ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12,20-12,53 (м, 1H) 11,70 (с, 1H) 8,51-8,67 (м, 2H) 8,04 (д, 1H) 7,81 (дд, 1H) 7,46-7,64 (м, 3H) 7,38 (д, 2H) 7,13 (д, 1H) 7,05 (д, 2H) 6,71 (д, 1H) 6,40 (дд, 1H) 6,23 (с, 1H) 3,85 (дд, 2H) 3,22-3,43 (м, 7H) 2,97-3,19 (м, 6H) 2,55-2,74 (м, 2H) 2,27 (дд, 2H) 1,78-2,11 (м, 3H) 1,61 (д, 3H) 1,21-1,37 (м, 5H).

ПРИКЛАД 405

N-[(5-хлор-6-[[1-(оксетан-3-іл)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 405A

5-хлор-6-((1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)метокси)піридин-3-сульфонамід

Натрійціаноборогідридну смолу (1,334 г) додавали до суміші сполуки Прикладу 253B (0,534 г) у тетрагідрофурані (11,72 мл) і оцтовій кислоті (3,91 мл). Додавали оксетан-3-он (0,108 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 46 годин. Додавали додаткову кількість оксетан-3-ону (0,108 г) і перемішування продовжували ще протягом 2,5 днів. Реакційну суміш залишали без перемішування протягом 16 тижнів і потім фільтрували для видалення смоли. Смолу промивали метанолом і тетрагідрофураном. Фільтрат концентрували, здійснювали його поглинання в дихлорметан, промивали насиченим розчином NaHCO₃ і насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували й концентрували. Концентрат суспендували в метанолі й фільтрували. Тверду речовину потім суспендували в CH₃CN і фільтрували. Тверду речовину збирали й сушили у вакуумній печі при 80 °C з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 405B

N-[(5-хлор-6-[[1-(оксетан-3-іл)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом використання сполуки Прикладу 405A замість сполуки Прикладу 11B у Прикладі 11D. ¹H ЯМР (500 МГц, піридин-d₅) δ 13,07 (с, 1H), 9,16 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,44 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,51 (м, 2H), 4,62 (м, 4H), 4,23 (д, 2H), 3,31 (м, 1H), 3,06 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,65 (д, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,13 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,76 (м, 3H), 1,66 (м, 2H), 1,42 (м, 4H), 0,93 (с, 6H).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука вибрана з групи, яка включає: метил-транс-4-[[4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]-2-нітрофеніл)аміно]метил]циклогексанкарбоксилат; транс-4-[[4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]-2-нітрофеніл)аміно]метил]циклогексанкарбонову кислоту; N-(4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамоїл]-2-нітрофеніл)-4-ціанопіперидин-1-карбоксамід; 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[[4-[[[цис-4-(метоксиметил)циклогексил]метил]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

- 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-({[транс-4-(метоксиметил)циклогексил]метил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-{{1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензотриазол-5-іл}сульфоніл}бензамід;
- 5 N-{{5-хлор-6-{{2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]дец-8-ил}метокси}піридин-3-іл}сульфоніл}-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 10 N-(4-{{4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл}сульфамойл}-2-нітрофеніл)-4-метоксипіперидин-1-карбоксамід;
- 15 N-{{5-хлор-6-{{2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1,3-бензотіазол-5-іл}метокси}піридин-3-іл}сульфоніл}-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-N-{{1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл}сульфоніл}бензамід;
- 20 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-хлор-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4-(метоксиметил)-4-метилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-нітро-4-{{тетрагідро-2H-піран-4-ілметил}аміно}феніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 25 N-{{4-{{4,4-біс(гідроксиметил)циклогексил}метокси}-3-нітрофеніл}сульфоніл}-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-(2-хлор-4-{{4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл}сульфамойл}феніл)-4-метоксипіперидин-1-карбоксамід;
- 30 N-(2-хлор-4-{{4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл}сульфамойл}феніл)-4-ціанопіперидин-1-карбоксамід;
- N-(2-хлор-4-{{4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл}сульфамойл}феніл)-4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоксамід;
- 35 N-(2-хлор-4-{{4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл}сульфамойл}феніл)-4-(метоксиметил)піперидин-1-карбоксамід;
- N-{{5-хлор-6-{{{{5r,8r}-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]дец-8-ил}метокси}піридин-3-іл}сульфоніл}-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 40 N-{{5-хлор-6-{{{{5s,8s}-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]дец-8-ил}метокси}піридин-3-іл}сульфоніл}-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-(2-хлор-4-{{4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл}сульфамойл}феніл)-4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-карбоксамід;
- 45 N-{{5-хлор-6-{{[транс-4-гідрокси-4-(метоксиметил)циклогексил]метокси}піридин-3-іл}сульфоніл}-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 50 N-{{5-хлор-6-{{[цис-4-гідрокси-4-(гідроксиметил)циклогексил]метокси}піридин-3-іл}сульфоніл}-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- N-{{5-хлор-6-{{[транс-4-гідрокси-4-(гідроксиметил)циклогексил]метокси}піридин-3-іл}сульфоніл}-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 55 N-{{5-хлор-6-{{4-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл}метокси}піридин-3-іл}сульфоніл}-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)циклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-нітро-4-{{тетрагідро-2H-піран-4-ілметил}аміно}феніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;
- 60

4-(4-хлорфеніл)-1-метил-3-[(4-{4-[(3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл]сульфоніл)карбамоїл]-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)феніл}піперазин-1-іл)метил]циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту;

5 N-[(5-хлор-6-[[1-(оксетан-3-іл)піперидин-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-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід.

2. N-[(5-хлор-6-[[транс-4-гідрокси-4-(метоксиметил)циклогексил]метокси]піридин-3-іл)сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід або його фармацевтично прийнятна сіль.

10 3. Композиція для лікування раку сечового міхура, раку головного мозку, раку молочної залози, раку кісткового мозку, цервікального раку, хронічного лімфоцитарного лейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфоми, лімфомоїдних злоякісних захворювань Т-клітинного або В-клітинного походження, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, раку ротової порожнини, раку яєчника,

15 недрібноклітинного раку легені, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легені або раку селезінки, при цьому вказана композиція містить ексципієнт і терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1 або 2.

4. Спосіб лікування раку сечового міхура, раку головного мозку, раку молочної залози, раку кісткового мозку, цервікального раку, хронічного лімфоцитарного лейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфоми, лімфомоїдних злоякісних захворювань Т-клітинного або В-клітинного походження, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, раку ротової порожнини, раку яєчника,

20 недрібноклітинного раку легені, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легені або раку селезінки у пацієнта, за яким пацієнту вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1 або 2.

25 5. Спосіб лікування раку сечового міхура, раку головного мозку, раку молочної залози, раку кісткового мозку, цервікального раку, хронічного лімфоцитарного лейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфоми, лімфомоїдних злоякісних захворювань Т-клітинного або В-клітинного походження,

30 меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, раку ротової порожнини, раку яєчника, недрібноклітинного раку легені, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легені або раку селезінки у пацієнта, за яким пацієнту вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1 або 2 і терапевтично ефективну кількість одного додаткового терапевтичного засобу або декількох додаткових терапевтичних засобів.

35

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601