SIB EX3337R

P37808SM-EPC-PCT

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo

domanda n° 10721246.6, pubblicazione n° 2435432

a nome di AbbVie Bahamas Ltd.

di Sassoon House

Shirley Street & Victoria Avenue

New Providence, Nassau

Bahamas

“**AGENTI INDUTTORI DI APOPTOSI PER IL TRATTAMENTO DEL CANCRO E DELLE MALATTIE IMMUNI E AUTOIMMUNI**”

Jacopo De Benedetti
USBM-043R B

AGENTI INDUTTORI DI APOPTOSI PER IL TRATTAMENTO DEL CANCRO E DELLE MALATTIE IMMUNI E AUTOIMMUNI.

Descrizione

CAMPO DELL'INVENZIONE

Questa invenzione riguarda composti che inibiscono l'attività delle proteine Bcl-2 antiapoptotiche, composizioni che contengono i composti, metodi per trattare malattie durante le quali sono espresse proteine antiapoptotiche Bcl-2.

RETROSCENA DELL'INVENZIONE

Le proteine antiapoptotiche Bcl-2 sono associate con un numero di malattie. Vi è quindi una necessità esistente nella tecnica terapeutica di composti che inibiscono l'attività delle proteine antiapoptotiche Bcl-2.

La sovra-espressione delle proteine Bcl-2 correla con la resistenza alla chemioterapia, con i risultati clinici, con la progressione della malattia, con la prognosi generale o con una loro combinazione in vari cancri e disturbi del sistema immunitario.

Il coinvolgimento delle proteine Bcl-2 nel cancro della vescica, nel cancro al cervello, nel cancro al seno, nel cancro al midollo osseo, nel cancro cervicale, nella leucemia linfocitica cronica, nel cancro colorettale, nel cancro esofageo, nel cancro epatocellulare, nella leucemia linfoblastica, nel linfoma follicolare, nelle malignità linfoidi originate da cellule T o da cellule B, nel melanoma, nella leucemia mielogena, nel mieloma, nel cancro orale, nel cancro alle ovaie, nel cancro delle cellule non piccole di polmone, nel cancro alla prostata, nel cancro delle cellule piccole di polmone, nel cancro alla milza e simili è descritto nel PCT US 2004/36770 posseduto in comune,

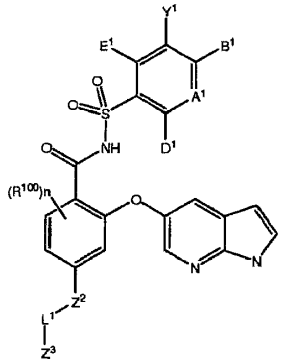
pubblicato come WO 2005/049593, e nel PCT US 2004/37911, pubblicato come WO 2005/024636.

Il coinvolgimento delle proteine Bcl-2 nelle malattie immuni e autoimmuni è descritto in Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3, 378-384; British Journal of Haematology 2000, 110(3), 584-90; Blood 2000, 95(4), 1283-92; e New England Journal of Medicine 2004, 351(14), 1409-1418. Il coinvolgimento delle proteine Bcl-2 nell'artrite è descritto nella domanda provisionale di brevetto USA posseduta in comune, numero di serie 60/988,479. Il coinvolgimento delle proteine Bcl-2 nel rigetto del trapianto di midollo osseo è descritto nella domanda di brevetto USA comunemente posseduta avente numero di serie 11/941,196.

US 2007/0015787 descrive composti solfonammidici che inibiscono l'attività di membri di famiglie di proteine antiapoptotiche.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

Una forma di realizzazione di questa invenzione, quindi, riguarda composti o sali terapeuticamente accettabili, che sono utili come inibitori delle proteine antiapoptotiche , Bcl-2, i composti avendo Formula (II)



(II),

o un loro sale terapeuticamente accettabile, in cui

R^{100} è R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, SR^{57}, $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $OC(O)R^{17}$, $OC(O)OR^{57}$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$. $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$ $C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{57}$, $C(O)NHSO_2R^{57}$, $C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{57}, $SO_2N(R^{57})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{57}$, $C(N)N(R^{57})2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br oppure I;

n è 0, 1, 2, oppure 3;

A^1 è N oppure $C(A^2)$;

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

B^1 è H, R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$. $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, NR^1COOR^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, $C(O)NH_2$ oppure $C(O)OR^{1A}$;

D^1 è H, R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$,

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

E^1 è H, R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, NR^1COJOR^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, $SO_2NC(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ oppure $C(O)OR^{1A}$; and

Y^1 è 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}, $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ oppure $NHSO_2R^{17}$; oppure

E^1 e Y^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene, naftilene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene; e

A^2, B^1, e D^1 sono indipendentemente selezionati H, R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$,

F, Cl, Br, I, CN, NO_2,N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ oppure $C(O)OR^{14}$; oppure

Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene, naftilene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene; e

A^2, D^1, ed e^1 sono indipendentemente selezionati H, R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ oppure $C(O)OR^{1A}$; oppure

A^2 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene, naftilene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene; e

D^1, E^1, e Y^1 sono indipendentemente selezionati H, R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ oppure $C(O)OR^{1A}$; oppure

A^2 e D^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene, naftalene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene; e

B^1, E^1, e Y^1 sono indipendentemente selezionati H, R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ oppure $C(O)OR^{1A}$;

R^1 è R^2, R^3, R^4 oppure R^5;

R^{1A} è cicloalchile, cicloalchenile oppure cicloalchinile;

R^2 è fenile, che è non fuso oppure fuso con R^{2A}; R^{2A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^3 è eteroarile, che è non fuso oppure fuso con R^{3A}; R^{3A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^4 è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile, ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{4A}; R^{4A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^5 è alchile, alchenile oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra 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 oppure I selezionati indipendentemente;

R^6 è C_2-C_5-spiroalchile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con OH, (O), N_3, CN, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br, I, NH_2, $NH(CH_3)$ oppure $N(CH_3)_2$;

R^{6A} e R^{6B} sono alchili indipendentemente selezionati;

R^7 è R^8 R^9, R^{10} oppure R^{11};

R^8 è fenile, che è non fuso oppure fuso con R^{8A}; R^{8A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^9 è eteroarile, che è non fuso oppure fuso con R^{9A}; R^{9A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{10} è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile, ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{10A}; R^{10A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{11} è alchile, alchenile oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra R^{12}, OR^{12}, SR^{17} -, $S(O)R^{12}$, 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, $C(O)NHOR^{12}$, $C(O)NHSOR^{12}$, $C(O)NR^{12}SO_2R^{12}$, SO_2NH_2, $SO_2NHR^{12,}$ $SO_2N(R^{17})_2$, 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 oppure I indipendentemente selezionati;

R^{12} è R^{13}, R^{14}, R15 oppure R^{16};

R^{13} è fenile, che è non fuso oppure fuso con R^{13A}; R^{13A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{14} è eteroarile, che è non fuso oppure fuso con R^{14A}; R^{14A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{15} è cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene, ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{15A}; R^{15A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{16} è alchile, alchenile oppure alchinile;

R^{17} è R^{18}, R^{19}, R^{20} oppure R^{21};

R^{18} è fenile, che è non fuso oppure fuso con R^{18A}; R^{18A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{19} è eteroarile, che è non fuso oppure fuso con R^{19A}; R^{19A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{20} è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{20A}; R^{20A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{21} è alchile, alchenile oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra R^{22}, OR^{22}, SR^{22}, $S(O)R^{22}$, SOR_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 oppure I indipendentemente selezionati;

R^{22} è R^{23} , R^{24} oppure R^{25}.

R^{23} è fenile, che è non fuso oppure fuso con R^{23A}; R^{23A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{24} è eteroarene, che è non fuso oppure fuso con R^{24A}; R^{24A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{25} è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile, ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{25A}; R^{25A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

Z^2 è R^{28}, R^{29} oppure R^{30};

L^1 è a R^{37}, OR^{37}, SR^{37}, $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37}, $C(O)R^{37}$, $CO(O)R^{37}$, $OC(O)R^{37}$, $OC(O)OR^{37}$, NHR^{37}, C(O)NH, $C(O)NR^{37}$, $C(O)NHOR^{37}$, $C(O)NHSO_{2R}{}^{37}$, SO_2NH, SO_2NHR^{37}, C(N)NH, $C(N)NHR^{37}$;

R^{28} è fenilene, che è non fuso oppure fuso con R^{28A}; R^{28A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{29} è eteroarilene, che è non fuso oppure fuso con R^{29A}; R^{29A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{30} è cicloalchilene, cicloalchenilene, eterocicloalchilene oppure eterocicloalchenilene, ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{30A}; R^{30A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{37} è un legame oppure R^{37A};

R^{37A} è alchilene, alchenilene, oppure alchinilene, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno o due o tre sostituenti R^{37B}, OR^{37B}, SR^{37B}, $S(O)R^{37B}$, SO_2R^{37B}, $C(O)R^{37B}$, $CO(O)R^{37B}$, $OC(O)R^{37B}$, $OC(O)OR^{37B}$, NH_2, NHR^{37B}, $N(R^{37B})_2$, $NHC(O)R^{37B}$, $NR^{37B}C(O)R^{37B}$, $NHS(O)_2R^{37B}$, $NR^{37B}S(O)_2R^{37B}$,

$NHC(O)OR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)OR^{37B}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{37B}$, $NHC(O)N(R^{37B})_2$, $NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{37B}$, $C(O)N(R^{37B})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{370B}$, $C(O)NHSO_2R^{37B}$, $C(O)NR^{37B}SO_2R^{37B}$, $SO_{2N}H_2$, 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 e I indipendentemente selezionati;

R^{37B} è alchile, alchenile, alchinile, oppure R^{37C};

R^{37C} è fenile, eteroarile, cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile, oppure eterocicloalchenile;

Z^3 è R^{38}, R^{39} oppure R^{40};

R^{38} è fenile, che è non fuso oppure fuso con R^{38A}; R^{38A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{39} è eteroarile, che è non fuso oppure fuso con R^{39A}; R^{39A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{40} è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile, ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{40A}; R^{40A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

in cui le componenti cicliche rappresentate da E^1 e Y^1 insieme, Y^1 e B^1 insieme, A^2 e B^1 insieme, A^2 e D^1 insieme, R^{1A}, R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}, R^4, R^{4A}, R^6, R^8, R^{8A}, R^9, R^{9A}, R^{10}, R^{10A}, R^{13}, R^{13A}, R^{14}, R^{14A}, R15, 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^{28}, R^{28A}, R^{29}, R^{29A}, R^{30}, R^{30A}, R^{37B}, R^{38}, R^{38A}, R^{39}, R^{39A}, R^{40}, e R^{40A} sono indipendentemente non sostituite, ulteriormente non sostituite, sostituite oppure ulteriormente sostituite con uno o due o tre o quattro o cinque tra R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, SR^{57}, $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $OC(O)R^{57}$, $OC(O)OR^{57}$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$,

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

R^{57A} è spiroalchile oppure eterospiroalchile;

R^{57} è R^{58}, R^{59}, R^{60} oppure R^{61};

R^{58} è fenile, che è non fuso oppure fuso con R^{58A}; R^{58A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{59} è eteroarile, che è non fuso oppure fuso con R^{59A}; R^{59A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{60} è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile, ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{60A}; R^{60A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{61} è alchile, alchenile oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra R^{62}, OR^{62}, SR^{62}, $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62}, $C(O)R^{62}$, $CO(O)R^{62}$, $OC(O)R^{62}$, $OC(O)OR^{62}$, NH_2, NHR^{62}, $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2, $SO_{ZNHR}{}^{62}$, $SO_2N(R^{62})_2$, 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 oppure I indipendentemente selezionati;

R^{62} è R^{63}, R^{64}, R^{65} oppure R^{66};

R^{63} è fenile, che è non fuso oppure fuso con R^{63A}; R^{63A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{64} è eteroarile, che è non fuso oppure fuso con R^{64A}; R^{64A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{65} è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile, ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{65A}; R^{65A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{66} è alchile, alchenile oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra sostituenti R^{67}, OR^{67}, SR^{67}, $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67}, $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $OC(O)R^{67}$, $OC(O)OR^{67}$, NH_2, NHR^{67} , $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{67}, $SO_2N(R^{67})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{67} è alchile, alchenile, alchinile, fenile, eteroarile, cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile;

in cui le componenti cicliche rappresentate da R^{57A}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{63}, R^{64}, R^{65}, e R^{67} sono non sostituite oppure sostituite con uno o due o tre o quattro tra R^{68}, OR^{68}, SR^{68}, $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68}, $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $OC(O)R^{68}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2, NHR^{68}, $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{68}, $SO_2N(R^{68})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{68} è R^{69}, R^{70}, R^{71} oppure R^{72};

R^{69} è fenile, che è non fuso oppure fuso con R^{69A}; R^{69A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{70} è eteroarile, che è non fuso oppure fuso con R^{70A} ; R^{70A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{71} è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile, ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{71A} ; R^{71A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{72} è alchile, alchenile oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra R^{73}, OR^{73}, SR^{73}, $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73}, $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $OC(O)R^{73}$, $OC(O)OR^{73}$, NH_2, NHR^{73}, $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{73}, $SO_2N(R^{73})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{73} è alchile, alchenile, alchinile, fenile, eteroarile, cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile; e

in cui le componenti rappresentate da R^{69}, R^{70}, e R^{71} sono non sostituite oppure sostituite con uno o due o tre o quattro tra 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 oppure I indipendentemente selezionati.

Ancora un’altra forma di realizzazione riguarda composti aventi Formula (II), che sono

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il] metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-metossietil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-tetraidro-2H-piran-3-ilmetil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-diossan-2-ilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-tetraidro-2H-piran-3-ilmetil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-(2-naftilsolfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-metossietil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-({4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil} solfonil)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-diossan-2-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2S)-1,4-diossan-2-ilmetossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2R)-1,4-diossan-2-ilmetossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-diossan-2-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-diossan-2-ilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-{[3-(amminocarbonil)-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-{[4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-(trifluorometil)fenil]solfonil}benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-({4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil} solfonil)benzammide;

Trans-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

5-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]ammino}solfonil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)nicotinammide;

N-({5-bromo-6-[(1-metilpiperidin-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(1,4-diossan-2-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-{[5-bromo-6-(1,4-diossan-2-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-5-ciano-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({4-[(1-acetilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({2-cloro-5-fluoro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[2-(2-metossietossi)etil]solfonil}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[2-(2-metossietossi)etil]solfonil}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-bromo-6-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)ammino]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-cianoetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Cis-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-N-{{[4-({4-[bis(ciclopropilmetil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1-metilpiperidin-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(morfolin-3-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)ossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-etinil-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-l-il)-N-[(4-osso-3,4-diidrochinazolin-6-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[8-(4-clorofenil)spiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Cis-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[8-(4-clorofenil)spiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[8-(4-clorofenil)spiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

terz-butile 3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]ammino}solfonil)-2-nitrofenossi]metil}morfolin-4-carbossilato;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(morfolin-3-ilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[8-(4-clorofenil)spiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(metilsolfonil)piperidin-4-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-diossidotetraidro-2H-tiopiran-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-cloro-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)ossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-cMorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-isopropil-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-5-fluoro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ile ossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1-morfolin-4-ilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(diciclopropilammino)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-bromo-6-[(4-etilmorfolin-3-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-etilmorfolin-3-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(4-tetraidro-2H-piran-4-ilmorfolin-3-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-diossidotiomorfolin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-{[(4-amminotetraidro-2H-piran-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-morfolin-4-ilciclopentil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-morfolin-4-ilciclopentil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(morfolin-2-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidrofuran-3-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[cis-3-fluorotetraidro-2H-piran-4-il]piperidin-4-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilazetidin-3-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidrofuran-3-ilazetidin-3-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3R)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-(4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((trans-4-idrossicicloesil)metossi)-3-nitrofenilsolfonil)benzammide;

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((cis-4-metossicicloesil)metossi)-3-nitrofenilsolfonil)benzammide;

Cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(ciclopropilammino)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[4-(tetraidro-2H-piran-4-ilammino)cicloesil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil} piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metossicicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

terz-butile 4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]ammino}solfonil)-2-nitrofenossi]metil}-4-fluoropiperidina-1-carbossilato;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoropiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[4-(4-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperazin-1-il)cicloesil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}metossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(2-metossietil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-{[(4-acetilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[trans-4-(fluorometil)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidrofuran-3-ilpiperidin-4-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3S)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-idrossi-2,2-dimetilpropil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(metilsolfonil)piperidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-{[(1-acetilpiperidin-3-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(metilsolfonil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-3,3-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidin-3-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(metilsolfonil)pirrolidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-{[(1-acetilpirrolidin-3-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-{[(3R)-1-acetilpirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-l-en-l-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-metossi-2,2-dimetilpropil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1S,3S)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1S,3R)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1R,3S)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-2-ossopiperidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidin-3-il}metil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(1-ossetan-3-ilazetidin-3-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(2-fluoroetil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il]metil} ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(2S)-4,4-difluoro-1-ossetan-3-ilpirrolidin-2-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(4-tetraidro-2H-piran-4-ilmorfolin-3-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciclobutilmorfolin-3-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(4-tetraidrofuran-3-ilmorfolin-3-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}metil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-(4-[(4-metossibenzil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[3-(trifluorometossi)benzil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-metossibenzil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(difluorometossi)benzil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-diossaspiro[4.5]dec-8-ilammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-N-[(4-{[4-(acetilammino)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metile } piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metossi}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-idrossibenzil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-idrossibenzil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[3-(difluorometossi)benzil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[cis-3-morfolin-4-ilciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(metilsolfonil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-tetraidrofuran-3-ilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-fluoro-1-(metilsolfonil)piperidin-4-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3R)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-idrossicicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[3-(dimetilammino)propossi]benzil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(2-morfolin-4-iletossi)benzil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pinolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(E)-4-idrossi-1-adamantil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(Z)-4-idrossi-1-adamantil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({4-[(1S,4S)-biciclo[2.2.1]ept-5-en-2-ilmetossi]-3-nitrofenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metil-5-ossopirrolidin-3-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1R,4R,SR,6S)-5,6-diidrossibiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1R,4R,5S,6R)-5,6-diidrossibiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3-ossocicloesil)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloesa-1,3-dien-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3S)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-N-({5-cloro-6-[(4-metossicicloesil)metossilpiridin-3-il}solfonil)-4-(4-1[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Cis-N-({5-cloro-6-[(4-metossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({4-[2-(2-metossietossi)etil]morfolin-2-il}metil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(cianometil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

(2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-l-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]metil}morfolin-4-il)acido acetico;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[4-(ossetan-3-il)morfolin-2-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-(metilsolfonil)-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metiltetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

etil4-(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)piperazina-1-carbossilato;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-1-(ossetan-3-il)pirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ammino}-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-isopropilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({4-[(1-terz-butilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(2-metossietil)piperidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(cianometil)piperidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metossi]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ammino}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

terz-butil4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]piperazina-1-carbossilato;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({3-(pentafluoro-λ^6-solfanil)-4-[(tetraidro-2*H*-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metossitetraidro-2*H*-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[4-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3R)-tetraidrofuran-3-ilammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4,4-difluorocicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({4-[(1-terz-butilpiperidin-4-il)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-({[4-(ossetan-3-il)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metil]ammino}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)ammino]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(2R)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-fluoro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[3-idrossi-2-(idrossimetil)-2-metilpropossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(cianometil)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-metossietossi)etil]pirrolidin-3-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[1-(ossetan-3-il)azetidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(cianometil)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]ossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(cianometil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-metossipiperidin-1-il}-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-metossipiperidin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(N,N-dimetilglicil)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-({4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-(trifluorometil)fenil}solfonil)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[2-(tetraidrofuran-3-ilossi)etossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-cianocicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[2-(tetraidro-2H-piran-4-il)etossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(3-furilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-4-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-ciano-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorocicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[6-{[1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}-5-(trifluorometil)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-cloro-6-[2-(tetraidrofuran-2-il)etossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}-3-metilpiperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[3-(ciclopropilammino)propil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-{[5-cloro-6-(2-metossietossi)piridin-3-il]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-fluoro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[1-(metossiacetil)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloesil]metil}piperidin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-{[6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]solfonil}benzammide;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-idrossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(trans-4-metossicicloesil)metossi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(cis-4-metossicicloesil)metossi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(4,4-difluoro-1-idrossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[trans-4-(morfolin-4-il)cicloesil]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(1,3-tiazol-5-ilmetil)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-4-[(trans-4-idrossicicloesil)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-cloro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-(trifluorometil)fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(2,2,2-trifluoroetil)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3,5-difluoro-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(ossetan-3-il)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[1-(1-metil-L-prolil)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3,4-difluoro-5-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-N-{[3-cloro-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

metile 2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]metil}morfolin-4-carbossilato;

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(metilsolfonil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclobutil(ciclopropil)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorocicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-cloro-4-(tetraidrofuran-3-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorocicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[(trans-4-idrossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-(ossetan-3-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2R)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-{[5-cloro-6-({4-[ciclopropil(ossetan-3-il)ammino]cicloesil}metossi)piridin-3-il]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-4-[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

2-{[(2-cloro-4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}fenil)ammino]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide;

(2S)-2-{[(3-cloro-5-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}piridin-2-il)ossi]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide;

N-[(5-cloro-6-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

2-{[(3-cloro-5-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}piridin-2-il)ammino]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-idrossi-5-metilbiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(2-cianoetil)(ciclopropil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-idrossi-5-metilbiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(2,2-difluorociclopropil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-idrossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-(2-ossaspiro[3.5]non-7-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-bis(fluorometil)cicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(trans-1-fluoro-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-ciano-4-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-etil-4-idrossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(cis-4-etil-4-idrossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-(metossimetil)-5-metilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[3-nitro-4-({[(2S)-4-(ossetan-3-il)morfolin-2-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-4-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(2-cianoetil)(ciclopropil)ammino]-1-fluorocicloesil}metossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-nitro-6-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(2-ossaspiro[3.5]non-7-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciano-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-{[3-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il]solfonil}benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(6-{[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-5-nitropiridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-ciano-6-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)morfolin-4-carbossammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(metossimetil)cicloesil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-cloro-6-{[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(6-{[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-5-nitropiridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-metossi-5-metilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-metossi-5-metilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; e loro sali terapeuticamente accettabili.

Un'altra forma di realizzazione riguarda il composto 4-(4-{[2-(4'-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Un'altra forma di realizzazione riguarda il composto Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Un'altra forma di realizzazione riguarda il composto Cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Un'altra forma di realizzazione riguarda il composto Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Un'altra forma di realizzazione riguarda il composto 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-

il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Un'altra forma di realizzazione riguarda il composto 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Un'altra forma di realizzazione riguarda il composto 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Un'altra forma di realizzazione riguarda il composto N-[(5-cloro-6-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Un'altra forma di realizzazione riguarda il composto N-({5-bromo-6-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)ammino]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Un'altra forma di realizzazione riguarda il composto 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(metilsolfonil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Un'altra forma di realizzazione riguarda il composto 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(ossetan-3-

il)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Un'altra forma di realizzazione riguarda il composto 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-metossi-5-metilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Ancora un'altra forma di realizzazione riguarda composti aventi Formula (II), che sono 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{(4-[(3R)-1-(metilsolfonil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(ossetan-3-il)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; o un loro sale farmaceuticamente accettabile.

Ancora un'altra forma di realizzazione riguarda composti aventi Formula (II), che sono N-[(5-cloro-6-{[1-(cianometil)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(ossetan-3-il)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; o un loro sale farmaceuticamente accettabile.

Ancora un'altra forma di realizzazione riguarda composti aventi Formula(II), che sono 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil} piperazin-1-il)-N-[(4-{[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide o un loro sale farmaceuticamente accettabile.

Un’altra forma di realizzazione riguarda il composto 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(ossetan-3-il)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Ancora un’altra forma di realizzazione riguarda composti aventi Formula (II), che sono 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3R)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; o un loro sale farmaceuticamente accettabile.

Ancora un’altra forma di realizzazione riguarda composti aventi Formula (II), che sono 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-tetraidro-2H-piran-3-ilmetil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-diossan-2-ilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-bromo-6-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)ammino]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-{[(4-amminotetraidro-2H-piran-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3R)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(metilsolfonil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metossitetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;
N-[(5-cloro-6-{[1-(cianometil)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(ossetan-3-il)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;
N-[(5-cloro-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-idrossi-5-metilbiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(6-{[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-5-nitropiridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-metossi-5-metilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; o un loro sale farmaceuticamente accettabile.

Un’altra forma di realizzazione riguarda il composto N-[(5-cloro-6-{[1-(cianometil)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Ancora un’altra forma di realizzazione riguarda composti aventi Formula (II), che sono N-[(4-{[(4-amminotetraidro-2H-piran-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-

il)-N-({4-[(4-metossitetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; o un loro sale farmaceuticamente accettabile.

Un'altra forma di realizzazione riguarda il composto 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metossitetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Un'altra forma di realizzazione riguarda una composizione per trattare cancro alla vescica, cancro al cervello, cancro al seno, cancro al midollo spinale, cancro cervicale, leucemia linfocitica cronica, cancro colorettale, cancro esofageo, cancro epatocellulare, leucemia linfoblastica, linfoma follicolare, malignità linfoidi originate da cellule T o da cellule B, melanoma, leucemia mielogena, mieloma, cancro orale, cancro ovarico, cancro al polmone non a piccole cellule, leucemia linfocitica cronica, mieloma, cancro alla prostata, cancro al polmone a piccole cellule oppure cancro alla milza, detta composizione comprendendo un eccipiente e un quantitativo terapeuticamente efficace di un composto avente Formula (II).

Un'altra forma di realizzazione riguarda un quantitativo terapeuticamente efficace di un composto avente Formula (II) per uso nel trattare cancro alla vescica, cancro al cervello, cancro al seno, cancro al midollo spinale, cancro cervicale, leucemia linfocitica cronica, cancro colorettale, cancro esofageo, cancro epatocellulare, leucemia linfoblastica, linfoma follicolare, malignità linfoidi originate da cellule T o da cellule B, melanoma, leucemia mielogena, mieloma, cancro orale, cancro ovarico, cancro al polmone non a piccole cellule, leucemia linfocitica cronica, mieloma, cancro alla prostata, cancro al polmone a piccole cellule oppure cancro alla milza in un paziente.

Un'altra forma di realizzazione riguarda un quantitativo terapeuticamente efficace del composto avente Formula(II) e un quantitativo terapeuticamente efficace di un agente terapeutico aggiuntivo oppure più di un agente terapeutico aggiuntivo per uso nel trattare cancro alla vescica, cancro al cervello, cancro al seno, cancro al midollo

spinale, cancro cervicale, leucemia linfocitica cronica, cancro colorettale, cancro esofageo, cancro epatocellulare, leucemia linfoblastica, linfoma follicolare, malignità linfoidi originate da cellule T o da cellule B, melanoma, leucemia mielogena, mieloma, cancro orale, cancro ovarico, cancro al polmone non a piccole cellule, leucemia linfocitica cronica, mieloma, cancro alla prostata, cancro al polmone a piccole cellule oppure cancro alla milza in un paziente.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Componenti variabili sono rappresentate da identificatori (lettere maiuscole con apici numerici e/o alfabetici) e possono essere realizzate in modo specifico.

Ci si aspetta che sia inteso che sono mantenute giuste valenze per tutte le componenti e le loro combinazioni, che le componenti monovalenti aventi più di un atomo sono disegnate da sinistra a destra e sono attaccate mediante i loro termini sinistri, e che le componenti divalenti siano anch'esse disegnate da sinistra a destra.

Ci si aspetta anche che sia inteso che una specifica forma di realizzazione di una componente variabile qui possa essere la stessa oppure diversa rispetto ad un'altra forma di realizzazione avente lo stesso identificatore.

Il termine "alchenile" come qui utilizzato, significa una catena idrocarburica lineare o ramificata contenente da 2 a 10 carboni e contenente almeno un doppio legame carbonio-carbonio. Il termine "C_x-C_y alchenile" significa una catena idrocarburica lineare o ramificata contenente almeno un doppio legame carbonio-carbonio contenente da x a y atomi di carbonio. Il termine "C_3-C_6 alchenile" significa un gruppo alchenile contenente 3-6 atomi di carbonio. Esempi rappresentativi di alchenile includono, ma non sono limitati a, buta-2,3-dienile, etenile, 2-propenile, 2-metil-2-propenile, 3-butenile, 4-pentenile, 5-esenile, 2-eptenile, 2-metil-1-eptenile, e 3-decenile.

Il termine "alchenilene" significa un gruppo divalente derivato da una catena idrocarburica lineare o ramificata da 2 a4 atomi di carbonio e contiene almeno un doppio legame carbonio-carbonio. Il termine "C_x-C_y alchenilene" significa un gruppo divalente derivato da una catena idrocarburica lineare o ramificata contenente almeno un doppio legame carbonio-carbonio e contenente da x a y atomi di carbonio. Esempi rappresentativi di alchenilene includono, ma non sono limitati a, -CH=CH- e -CH_2CH=CH-.

Il termine "alchile" come qui utilizzato, significa una catena idrocarburica satura lineare o ramificata contenente da 1 a 10 atomi di carbonio. Il termine "C_x-C_y alchile" significa una catena idrocarburica satura lineare o ramificata contenente da x a y atomi di carbonio. Ad esempio "C_1-C_6 alchile" significa una catena idrocarburica satura lineare o ramificata contenente da 2 a 6 atomi di carbonio. Esempi rappresentativi di alchile includono, ma non sono limitati a, metile, etile, n-propile, iso-propile, n-butile, sec-butile, iso-butile, terz-butile, n-pentile, isopentile, neopentile, n-esile, 3-metilesile, 2,2-dimetilpentile, 2,3-dimetilpentile, n-eptile, n-ottile, n-nonile, e n-decile.

Il termine "alchilene" significa un gruppo divalente derivato da una catena idrocarburica satura lineare o ramificata da 1 a 10 atomi di carbonio, ad esempio, da 1 a 4 atomi di carbonio. Il termine "C_x-C_y alchilene" significa un gruppo divalente derivato da una catena idrocarburica satura lineare o ramificata contenente da x a y atomi di carbonio. Ad esempio "C_2-C_6 alchilene" significa una catena idrocarburica satura lineare o ramificata contenente da 2 a 6 atomi di carbonio. Esempi rappresentativi di alchilene includono, ma non sono limitati a, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, e -$CH_2CH(CH_3)CH_2$-.

Il termine "alchinile" come qui utilizzato, significa un gruppo idrocarburico a catena lineare o ramificata contenente da 2 a 10 atomi di carbonio e contenente almeno un triplo legame carbonio-carbonio. Il termine "C_x-C_y alchinile" significa un gruppo idrocarburico a catena lineare o ramificata contenente da x a y atomi di carbonio. Ad esempio "C_3-C_6 alchinile" significa un gruppo idrocarburico a catena lineare o ramificata

contenente da 3 a 6 atomi di carbonio e contenente almeno un triplo legame carbonio-carbonio. Esempi rappresentativi di alchinile includono, ma non sono limitati a, acetilenile, 1-propinile, 2-propinile, 3-butinile, 2-pentinile, e 1-butinile.

Il termine "alchinilene," come qui utilizzato, significa un radicale divalente derivato da un gruppo idrocarburico a catena lineare o ramificata contenente da 2 a 10 atomi di carbonio e contenente almeno un triplo legame carbonio-carbonio.

Il termine "aril" come qui utilizzato, significa fenile.

Il termine "componente ciclica," come qui utilizzato, significa benzene, fenile, fenilene, cicloalcano, cicloalchile, cicloalchilene, cicloalchene, cicloalchenile, cicloalchenilene, cicloalchine, cicloalchinile, cicloalchinilene, eteroarene, eteroarile, eterocicloalcano, eterocicloalchile, eterocicloalchene, eterocicloalchenile e spiroalchile.

Il termine "cicloalchilene" oppure “cicloalchile" oppure "cicloalcano" come qui utilizzato, significa un sistema ad anello idrocarburico monociclico o con ponte. Il cicloalchile monociclico è un sistema ad anello carbociclico contenente da tre a dieci atomi di carbonio, zero eteroatomi e zero doppi legami. Esempi di sistemi ad anello monociclici includono ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloeptile, e cicloottile. L’anello monociclico può contenere uno o due ponti alchilene, ciascuno legante due atomi di carbonio non adiacenti del sistema ad anello. . Esempi rappresentativi di tali sistemi ad anello cicloalchile con ponte includono, ma non sono limitati a, biciclo[3.1.1]eptano, biciclo[2.2.1]eptano, biciclo[2.2.2]ottano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, biciclo[4.2.1]nonano, triciclo[3.3.1.$0^{3,7}$]nonano (ottaidro-2,5-metanopentalene oppure noradamantano), e triciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decano (adamantano). Il cicloalchile monociclico e con ponte può essere attaccato alla componente molecolare parentale mediante qualsiasi atomo sostituibile contenuto nel sistema ad anello.

Il termine "cicloalchenilene," oppure "cicloalchenil" oppure "cicloalchene" come qui utilizzato, significa un sistema ad anello idrocarburico monociclico o con ponte. Il

cicloalchenile monociclico ha da quattro a dieci atomi di carbonio e zero eteroatomi. I sistemi ad anello a quattro elementi hanno un doppio legame, i sistemi ad anello a cinque o sei elementi hanno uno o due doppi legami, i sistemi ad anello a sette o otto elementi hanno uno, due o tre doppi legami, e i sistemi ad anello a nove o dieci elementi hanno uno, due, tre o quattro legami. Esempi rappresentativi di gruppi monociclici cicloalchenile includono, ma non sono limitati a, ciclobutenile, ciclopentenile, cicloesenile, cicloeptenile, e cicloottenile. L'anello monociclico cicloalchenile può contenere uno o due ponti alchilene, ciascuno costituito da uno, due o tre atomi di carbonio, ciascuno legante due atomi di carbonio non adiacenti del sistema ad anello. Esempi rappresentativi dei gruppi cicloalchenile con ponte includono, ma non sono limitati a, 4,5,6,7-tetraidro-3aH-indene, ottaidronaftalenile, e 1,6-diidro-pentalene. Il cicloalchenile monociclico e con ponti può essere attaccato alla componente molecolare parentale attraverso qualsiasi atomo sostituibile contenuto nei sistemi ad anello.

Il termine "cicloalchine," oppure "cicloalchinile," oppure "cicloalchinilene," come qui utilizzato, significa un sistema ad anello idrocarburico monociclico o con ponte. Il cicloalchinile monociclico ha otto o più atomi di carbonio, zero eteroatomi, e uno o più tripli legami. L'anello Il cicloalchinile monociclico può contenere uno o due ponti alchilene, ciascuno costituito da uno, due o tre atomi di carbonio ciascuno legante due atomi di carbonio non adiacenti del sistema ad anello. Il cicloalchinile monociclico e con ponti può essere attaccato alla componente molecolare parentale attraverso qualsiasi atomo sostituibile contenuto nei sistemi ad anello.

Il termine "eteroarene," oppure "eteroarile," oppure "eteroarilene," come qui utilizzato, significa un anello aromatico a cinque elementi o a sei elementi, avente almeno un atomo di carbonio e uno o più di un atomo selezionato indipendentemente di azoto, ossigeno o zolfo. Gli eteroareni di questa invenzione sono connessi mediante qualsiasi atomo adiacente nell'anello, purché siano mantenute le opportune valenze. Esempi rappresentativi di eteroarile includono, ma non sono limitati a, furanile (incluso ma non ad esso limitato, furan-2-ile), imidazolile (incluso ma non ad esso limitato, 1H-imidazol-1-il), isossazolile, isotiazolile, ossadiazolile, 1,3-ossazolile, piridinile (ad esempio piridin-

4-ile, piridin-2-ile, piridin-3-il), piridazinile, pirimidinile, pirazinile, pirazolile, pirrolile, tetrazolile, tiadiazolile, 1,3-tiazolile, tienile (incluso ma non ad esso limitato, tien-2-ile, tien-3-il), triazolile, e triazinile.

Il termine "eterocicloalcano," oppure "eterocicloalchile," oppure "eterocicloalchilene," come qui utilizzato, significa un anello monociclico o con ponte a tre-, quattro-, cinque-, sei-, sette- o otto- elementi contenente almeno un eteroatomo selezionato indipendentemente nel gruppo costituito da O, N, e S e zero doppi legami. L'eterocicloalcano monociclico e con ponti è connesso alla componente molecolare parentale attraverso qualsiasi atomo di carbonio sostituibile o attraverso qualsiasi atomo di azoto sostituibile contenuto negli anelli. Gli eteroatomi azoto e zolfo negli anelli eterociclici possono essere opzionalmente ossidati e gli atomi di azoto possono essere quaternarizzati. Esempi rappresentativi di gruppi eterocicloalcano includono, ma non sono limitati a, morfolinile, tetraidropiranile, pirrolidinile, piperidinile, diossolanile, tetraidrofuranile, tiomorfolinile, 1,4-diossanile, tetraidrotienile, tetraidrotiopiranile, ossetanile, piperazinile, imidazolidinile, azetidina, azepanile, aziridinile, diazepanile, ditiolanile, ditianile, isossazolidinile, isotiazolidinile, ossadiazolidinile, ossazolidinile, pirazolidinile, tetraidrotienile, tiadiazolidinile, tiazolidinile, tiomorfolinile, tritianile, e tritianile.

Il termine "eterocicloalchene," oppure "eterocicloalchenile," oppure "eterocicloalchenilene," come qui utilizzato, significa un anello monociclico o con ponte a tre-, quattro-, cinque-, sei-, sette- o otto- elementi contenente almeno un eteroatomo selezionato indipendentemente nel gruppo costituito da O, N, e S e uno o più doppi legami. L'eterocicloalchene monociclico e con ponti è connesso alla componente molecolare parentale attraverso qualsiasi atomo di carbonio sostituibile o attraverso qualsiasi atomo di azoto sostituibile contenuto negli anelli. Gli eteroatomi azoto e zolfo negli anelli eterociclici possono essere opzionalmente ossidati e gli atomi di azoto possono essere quaternarizzati. Esempi rappresentativi di gruppi eterocicloalchene includono, ma non sono limitati a, 1,4,5,6-tetraidropiridazinile, 1,2,3,6-tetraidropiridinile,

diidropiranile, imidazolinile, isotiazolinile, ossadiazolinile, isossazolinile, ossazolinile, piranile, pirazolinile, pirrolinile, tiadiazolinile, tiazolinile, e tiopiranile.

Il termine "fenile," come qui utilizzato, significa un radicale monovalente formato dalla rimozione di un atomo di idrogeno dal benzene.

Il termine "fenilene," come qui utilizzato, significa un radicale divalente formato dalla rimozione di un atomo di idrogeno dal fenile.

Il termine "spiroalchile," come qui utilizzato, significa un alchilene, in cui entrambi i termini sono attaccati allo stesso atomo di carbonio ed è esemplificato da C_2-spiroalchile, C_3-spiroalchile, C_4-spiroalchile, C_5-spiroalchile, C_6-spiroalchile, C_7-spiroalchile, C_8-spiroalchile, C_9-spiroalchile e simili.

Il termine "spiroeteroalchile," come qui utilizzato, significa uno spiroalchile avente una o due componenti CH_2 rimpiazzate con O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 oppure NH indipendentemente selezionati e una o due componenti CH non rimpiazzate o rimpiazzate con N.

Il termine "spiroeteroalchenile," come qui utilizzato, significa uno spiroalchenile avente una o due componenti CH_2 rimpiazzate con O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 oppure NH indipendentemente selezionati e una o due componenti CH non rimpiazzate o rimpiazzate con N e significa anche spiroalchenile avente una o due componenti CH_2 non rimpiazzate o rimpiazzate con O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 oppure NH selezionati indipendentemente e una o due componenti CH rimpiazzate con N.

Il termine "C_2-C_5-spiroalchile," come qui utilizzato, significa C_2-spiroalchile, C_3-spiroalchile, C_4-spiroalchile, e C_5-spiroalchile.

Il termine "C_2-spiroalchile," come qui utilizzato, significa et-1,2-ilene, entrambe le estremità del quale rimpiazzano atomi di idrogeno della stessa componente CH_2.

Il termine "C_3-spiroalchile," come qui utilizzato, significa prop-1,3-ilene, , entrambe le estremità del quale rimpiazzano atomi di idrogeno della stessa componente CH_2y.

Il termine "C_4-spiroalchile," come qui utilizzato, significa but-1,4-ilene, , entrambe le estremità del quale rimpiazzano atomi di idrogeno della stessa componente CH_2.

Il termine "C_5-spiroalchile," come qui utilizzato, significa pent-1,5-ilene, entrambe le estremità del quale rimpiazzano atomi di idrogeno della stessa componente CH_2.

Il termine "C_6-spiroalchile," come qui utilizzato, significa es-1,6-ilene, , entrambe le estremità del quale rimpiazzano atomi di idrogeno della stessa componente CH_2.

Il termine "gruppo di protezione NH," come qui utilizzato, significa tricloroetossicarbonile, tribromoetossicarbonile, benzilossicarbonile, para-nitrobenzilcarbonile, ortho-bromobenzilossicarbonile, cloroacetile, dicloroacetile, tricloroacetile, trifluoroacetile, fenilacetile, formile, acetile, benzoile, terz-amilossicarbonile, terz-butossicarbonile, para-metossibenzilossicarbonile, 3,4-dimetossibenzil-ossicarbonile, 4-(fenilazo)benzilossicarbonile, 2-furfuril-ossicarbonile, difenilmetossicarbonile, 1,1-dimetilpropossi-carbonile, isopropossicarbonile, ftaloile, succinile, alanile, leucile, 1-adamantilossicarbonile, 8-chinolilossicarbonile, benzile, difenilmetile, trifenilmetile, 2-nitrofeniltio, metansolfonile, para-toluensolfonile, N,N-dimetilamminometilene, benzilidene, 2-idrossibenzilidene, 2-idrossi-5-clorobenzilidene, 2-idrossi-1-naftil-metilene, 3-idrossi-4-piridilmetilene, cicloesilidene, 2-etossicarbonilcicloesilidene, 2-etossicarbonilciclopentilidene, 2-acetilcicloesilidene, 3,3-dimetil-5-ossiciclo-esilidene, difenilfosforile, dibenzilfosforile, 5-metil-2-osso-2H-1,3-diossol-4-il-metile, trimetilsilile, trietilsilile, e trifenilsilile.

Il termine "gruppo di protezione C(O)OH," come qui utilizzato, significa metile, etile, n-propile, isopropile, 1,1-dimetilpropile, n-butile, terz-butile, fenile, naftile, benzile, difenilmetile, trifenilmetile, para-nitrobenzile, para-metossibenzile, bis(para-

metossifenil)metile, acetilmetile, benzoilmetile, para-nitrobenzoilmetile, para-bromobenzoilmetile, para-metansolfonilbenzoilmetile, 2-tetraidropiranile 2-tetraidrofuranile, 2,2,2-tricloroetile, 2-(trimetilsilil)etile, acetossimetile, propionilossimetile, pivaloilossimetile, ftalimidometile, succinimidometile, ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, metossimetile, metossietossimetile, 2-(trimetilsilil)etossimetile, benzilossimetile, metiltiometile, 2-metiltioetile, feniltiometile, 1,1-dimetil-2-propenile, 3-metil-3-butenile, allile, trimetilsilile, trietilsilile, triisopropilsilile, dietilisopropilsilile, terz-butildimetilsilile, terz-butildifenilsilile, difenilmetilsilile, e terz-butilmetossifenilsilile.

Il termine " gruppo di protezione OH oppure SH," come qui utilizzato, significa benzilossicarbonile, 4-nitrobenzilossicarbonile, 4-bromobenzilossicarbonile, 4-metossibenzilossicarbonile, 3,4-dimetossibenzilossicarbonile, metossicarbonile, etossicarbonile, terz-butossicarbonile, 1,1-dimetilpropossicarbonile, isopropossicarbonile, isobutilossicarbonile, difenilmetossicarbonile, 2,2,2-tricloroetossicarbonile, 2,2,2-tribromoetossicarbonile, 2-(trimetilsilil)etossicarbonile, 2-(fenilsolfonil)etossicarbonile, 2-(trifenilfosfonio)etossicarbonile, 2-furfurilossicarbonile, 1-adamantilossicarbonile, vinilossicarbonile, allilossicarbonile, S-benziltiocarbonile, 4-etossi-1-naftilossicarbonile, 8-chinolilossicarbonile, acetile, formile, cloroacetile, dicloroacetile, tricloroacetile, trifluoroacetile, metossiacetile, fenossiacetile, pivaloile, benzoile, metile, terz-butile, 2,2,2-tricloroetile, 2-trimetilsililetile, 1,1-dimetil-2-propenile, 3-metil-3-butenile, allile, benzile (fenilmetil), para-metossibenzile, 3,4-dimetossibenzile, difenilmetile, trifenilmetile, tetraidrofurile, tetraidropiranile, tetraidrotiopiranile, metossimetile, metiltiometile, benzilossimetile, 2-metossietossimetile, 2,2,2-tricloro-etossimetile, 2-(trimetilsilil)etossimetile, 1-etossietile, metansolfonile, para-toluensolfonile, trimetilsilile, trietilsilile, triisopropilsilile, dietilisopropilsilile, terz-butildimetilsilile, terz-butildifenilsilile, difenilmetilsilile, e terz-butilmetossifenilsilile.

Composti

Possono esistere isomeri geometrici nei presenti composti. I composti di questa invenzione possono contenere doppi legami carbonio-carbonio oppure doppi legami

carbonio-azoto nella configurazione E oppure Z, in cui il termine "E" rappresenta sostituenti di ordine superiore su parti opposte del doppio legame carbonio-carbonio o carbonio-azoto e il termine "Z" rappresenta sostituenti di ordine superiore sullo stesso lato del doppio legame carbonio-carbonio o carbonio-azoto come determinato dalle Cahn-Ingold-Prelog Priority Rules. I composti di questa invenzione possono esistere anche come miscela degli isomeri "E" e "Z". I sostituenti intorno ad un cicloalchile o eterocicloalchile sono designati come in configurazione cis o trans. Inoltre, l'invenzione contempla i vari isomeri e le loro miscele risultanti dalla disposizione dei sostituenti intorno ad un singolo anello con un sistema ad anello adamantano. Due sostituenti intorno ad un singolo anello con un sistema ad anello adamantano sono designati come essere in configurazione relativa Z op E. Ad esempio, vedere C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble J. Org. Chem. 1998, 63, 2758-2760.

I composti di questa invenzione possono contenere atomi di carbonio sostituiti in modo asimmetrico nella configurazione R o S, in cui i termini "R" e "S" sono definiti come nelle raccomandazioni IUPAC 1974 per la Sezione E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. I composti aventi atomi di carbonio asimmetricamente sostituiti con uguali quantitativi di configurazioni R e S sono racemici per quegli atomi di carbonio. Atomi con un eccesso di una configurazione di circa il 85%-90%, più preferibilmente un eccesso di circa il 95%-99%, e ancora più preferibilmente un eccesso superiore a circa il 99%. Conformemente, questa invenzione includono miscele racemiche, stereoisomeri relativi e assoluti, e miscele di stereoisomeri relativi e assoluti.

Composti arricchiti in isotopi o marcati

I composti dell'invenzione possono esistere in forma marcata con isotopi o contenente uno o più atomi aventi una massa atomica o un numero di massa diverso dalla massa atomica o dal numero di massa che si trova più di frequente in natura. Gli isotopi possono essere isotopi radioattivi o non radioattivi. Gli isotopi di atomi come idrogeno, carbonio, fosforo, zolfo, fluoro, cloro e iodio includono, ma non sono limitati a, ^{2}H, ^{3}H,^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, e ^{125}I. I composti che contengono altri isotopi di questi e/o altri atomi sono nell'ambito di questa invenzione.

In un'altra forma di realizzazione, i composti marcati con isotopi contengono deuterio (^2H), trizio (^3H) oppure isotopi ^{14}C. I composti marcati con isotopi di questa invenzione si possono preparare mediante metodi generali ben noti all'esperto medio del settore. Tali composti marcati con isotopi possono essere preparati in modo conveniente realizzando le procedure rivelate negli esempi qui descritti e negli scemi, sostituendo un reagente rapidamente disponibile marcato con isotopo per cambiare un atomo normale con il suo isotopo, ad esempio, l'idrogeno può essere scambiato con il deuterio mediante l'azione di un acido deuterico come D_2SO_4/D_7O. Oltre a quanto sopra, sono descritti intermedi e procedure rilevanti, ad esempio, in Lizondo, J et al., Drug 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); pubblicazioni PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; Brevetti USA No. 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; e Domande di brevetto USA No. 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; e 20090082471.

I composti dell'invenzione marcati con isotopi possono essere utilizzati come standard per determinare l'efficacia degli inibitori di Bcl-2 nei saggi di legame. I composti contenenti isotopi sono stati utilizzati nella ricerca farmaceutica per investigare il fato metabolico in vivo dei composti valutando il meccanismo d'azione e la via metabolica dei composti parentali non marcati con isotopi (Blake et al. J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391 (1975)). Tali studi metabolici sono importanti nella progettazione di droghe sicure e terapeuticamente efficaci, o perché il composto attivo somministrato in vivo al paziente o perché i metaboliti prodotti dal composto iniziale risultano essere tossici o carcinogenici (Foster et al., Advances in Drug Research Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al., J. Labelled Comp. Radiopharinaceut., 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., 77, 79-88 (1999).

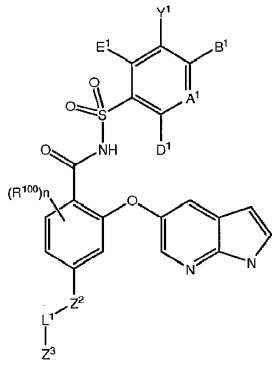
Inoltre, droghe che contengono isotopi non radioattivi, come le droghe deuterate, chiamate "droghe pesanti", si possono utilizzare per il trattamento di malattie e

condizioni correlate all'attività di Bcl-2. L'aumento nella quantità di un isotopo presente in un composto oltre alla sua frequenza naturale, è definito arricchimento. Esempi della quantità di arricchimento includono da circa 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, a circa 100 moli %. La sostituzione fino a circa il 15% dell'atomo normale con un isotopo pesante è stata realizzata e mantenuta per un periodo da giorni a settimane nei mammiferi, inclusi roditori e cani, con effetti avversi osservati minimi (Czajka D M and Finkel A J, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960 84: 770; Thomson J F, Ann. New York Acad. Sci 1960 84: 736; Czakja D M et al., Am. J. Physiol. 1961201: 357). Una sostituzione acuta, elevata come 15%-23% è risultata non tossica nei fluidi umani (Blagojevic N et al. in "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp. 125-134; Diabetes Metab. 23: 251 (1997)).

La marcatura stabile di una droga con isotopi può alterarne le proprietà chimico-fisiche come pKa solubilità lipidica. Questi effetti e alterazioni possono influenzare la risposta farmacodinamiche della molecola di droga se la sostituzione con isotopi interessa una regione coinvolta in una interazione ligando-recettore. Mentre alcune delle proprietà fisiche di una molecola stabile marcata con isotipi sono diverse da quelle di quella non marcata, le proprietà chimiche e biologiche sono le stesse, con una importante eccezione: a causa della massa aumentata dell'isotopo pesante, qualsiasi legame che coinvolge l'isotopo pesante e un altro atomo sarà più forte dello stesso legame tra l'isotopo leggero e quell'atomo. Di conseguenza, l'incorporazione di un isotopo in un sito di metabolismo o di trasformazione enzimatica rallenterà queste reazioni alterando potenzialmente il profilo farmacocinetico o l'efficacia rispetto al composto senza isotopi.

I composti descritti nella presente invenzione possono essere combinati. Tali combinazioni sono contemplate nello scopo di questa invenzione.

Una forma di realizzazione riguarda quindi composti aventi Formula (II)



(II)

e loro sali terapeuticamente accettabili,
in cui A^1, B^1, D^1, E^1, Y^1, Z^2, L^1, e Z^3 sono come qui descritti per la Formula (II); n è 0, 1, 2, oppure 3; e R^{100} è come descritto nel sommario dell'invenzione.

In una forma di realizzazione di Formula (II), n è 0 oppure 1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), n è 0.

In una forma di realizzazione di Formula (II), A^1 è N. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$; e A^2 è H, F, Cl, Br, oppure I. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$; e A^2 è H.

In una forma di realizzazione di Formula (II), B^1 è R^1, OR^1, NHR^1, $NHC(O)R^1$, F, Cl, Br, oppure I. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; e B^1 è NHR^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; e B^1 è OR^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; e B^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; e B^1 è R^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è N; e B^1 è NHR^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è N; e B^1 è OR^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è N; e B^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è N; e B^1 è R^1.

In una forma di realizzazione di Formula (II), D^1 è H oppure Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; e D^1 è H. In un'altra

forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; e D^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è OR^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è Cl; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è R^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è N; B^1 è NHR^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è N; B^1 è NHR^1; e D^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è N; B^1 è OR^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è N; B^1 è Cl; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è N; B^1 è R^1; e D^1 è H.

In una forma di realizzazione di Formula (II), E^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; E^1 è H; e D^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è OR^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è Cl; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è R^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è N; B^1 è NHR^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è N; B^1 è NHR^1; E^1 è H; e D^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è N; B^1 è OR^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è N; B^1 è Cl; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è N; B^1 è R^1; D^1 è H; ed e^1 è H.

In una forma di realizzazione di Formula (II), Y^1 è H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}, oppure $C(O)NH_2$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), Y^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), Y^1 è CN. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), Y^1 è F, Cl, Br, oppure I. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), Y^1 è CF_3. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), Y^1 è SR^{17}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), Y^1 è OR^{17}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), Y^1 è NO_2. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), Y^1 è SO_2R^{17}; in cui R^{17} è come qui definito. In un'altra

forma di realizzazione della Formula (II), Y^1 è SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), Y^1 è R^{17}; in cui R^{17} è alchinile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è NO_2 oppure SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile oppure alchinile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è NO_2. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile sostituito con tre F. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è N; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è NO_2 oppure SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile oppure alchinile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è N; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è NO_2. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è N; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile sostituito con tre F.

In una forma di realizzazione di Formula (II), A^1 è N oppure $C(A^2)$; e A^2 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è N oppure $C(A^2)$; A^2 è H; e B^1 è NHR^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è N oppure $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è N oppure $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è N oppure $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è NO_2.

In una forma di realizzazione di Formula (II), Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono eteroarene. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$; A^2, E^1, e D^1 sono indipendentemente selezionati H; e Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), A^1 è $C(A^2)$; A^2, E^1, e D^1 sono indipendentemente selezionati H; e Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono eteroarene.

In una forma di realizzazione di Formula (II), R^1 è R^4 oppure R^5. In una forma di realizzazione di Formula (II), R^1 è R^4. In una forma di realizzazione di Formula (II), R^1 è

R^5. In una forma di realizzazione di Formula (II), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile. In una forma di realizzazione di Formula (II), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile oppure eterocicloalchile. In una forma di realizzazione di Formula (II), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile. In una forma di realizzazione di Formula (II), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile.

In una forma di realizzazione di Formula (II), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui R^4 è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è sostituito con R^{57} oppure $N(R^{57})_2$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; e R^{57} è R^{60}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^1 è R^4; R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{60}; e R^{60} è eterocicloalchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^1 è R^4; R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{60}; R^{60} è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è morfolinile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è sostituito con $N(R^{57})_2$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con $N(R^{57})_2$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con $N(R^{57})_2$; R^{57} è R^{61}; e R^{61} è alchile che è non sostituito oppure sostituito con R^{62}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{61}; e R^{61} è alchile che è non sostituito oppure sostituito con R^{62}; R^{62} è R^{65}; e R^{65} è cicloalchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{61}; e R^{61} è alchile che è sostituito con R^{62}; R^{62} è R^{65}; e R^{65} è ciclopropile.

In una forma di realizzazione di Formula (II), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile; in cui R^4 è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è sostituito con R^{57}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello eterocicloalchile è sostituito con R^{57}; e R^{57} è R^{60} oppure R^{61}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^1 è R^4; R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello piperdinile o piperizinile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{60} oppure R^{61}; R^{60} è eterocicloalchile; e R^{61} è alchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^1 è R^4; R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello piperdinile o piperizinile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{60}; R^{60} è eterocicloalchile; in cui the eterocicloalchile è tetraidropiranile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^1 è R^4; R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello piperdinile o piperizinile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{61}; R^{61} è alchile; e l'alchile è metile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^1 è R^4; R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello piperdinile o piperizinile è sostituito con $C(O)OR^{57}$; R^{57} è R^{61}; R^{61} è alchile; e l'alchile è metile.

In una forma di realizzazione di Formula (II), R^1 è R^5; e R^5 è alchile che è non sostituito oppure sostituito. In una forma di realizzazione di Formula (II), R^1 è R^5; e R^5 è alchile che è non sostituito oppure sostituito con R^7, OR^7, OH, CN, oppure F. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^1 è R^5; e R^5 è alchile che è sostituito con R^7, OR^7, NHR^7, oppure $N(R^7)_2$.

In una forma di realizzazione di Formula (II), R^7 è R^8, R^9, R^{10} oppure R^{11} che sono non sostituiti oppure sostituiti come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^7 è R^8 che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra

forma di realizzazione della Formula (II), R^7 è R^9 che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^7 è R^{10} che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^7 è R^{11} che è non sostituito oppure sostituito come qui definito.

In una forma di realizzazione di Formula (II), R^8 è fenile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito.

In una forma di realizzazione di Formula (II), R^9 è eteroarile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^9 è furanile; che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^9 è furanile; che è non sostituiti.

In una forma di realizzazione di Formula (II), R^{10} è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile, eterocicloalchile che sono non sostituiti oppure sostituiti come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^{10} è eterocicloalchile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^{10} è tetraidrofuranile, tetraidropiranile, morfolinile, diossanile, ossetanile, piperdinile, oppure pirrolidinile, che sono non sostituiti oppure sostituiti come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^{10} è tetraidropiranile, che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^{10} è morfolinile; che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^{10} è cicloalchile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^{10} è cicloalchile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^{10} è cicloesile, ciclopropile, ciclobutile, oppure biciclo[2.2.1]eptanile, che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^{10} è eterocicloalchile che è fuso con R^{10A}; e R^{10A} è eteroarene. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^{10} è 5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]piridinile.

In una forma di realizzazione di Formula (II), R^{11} è alchile, alchenile oppure alchinile che sono non sostituiti oppure sostituiti come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^{11} è alchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^{11} è metile; che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^{11} è alchile; che è sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^{11} è alchile; che è sostituito con R^{12}, OR^{12}, oppure CF_3. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^{11} è alchile; che è sostituito con OR^{12}; R^{12} è R^{16}; e R^{16} è alchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^{11} è alchile; che è sostituito con CF_3. In un'altra forma di realizzazione della Formula (II), R^{11} è alchile; che è sostituito con R^{12}, R^{12} è R^{14}, e R^{14} è eteroarile.

In una forma di realizzazione di Formula (II),

n è 0;

A^1 è N oppure $C(A^2)$;

A^2 è H, F, Br, I, oppure Cl;

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

D^1 è H, F, Br, I, oppure Cl;

E^1 è H; e

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

Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene, eteroarene, oppure eterocicloalchene; e

A^2, D^1, ed e^1 sono indipendentemente selezionati H;

R^1 è R^4 oppure R^5;

R^4 è cicloalchile, oppure eterocicloalchile;

R^5 è alchile, oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra R^1, OR^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^7 è R^8, R^9, R^{10}, oppure R^{11};

R^8 è fenile;

R^9 è eteroarile;

R^{10} è cicloalchile, cicloalchenile, oppure eterocicloalchile; ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{10A}, R^{10a} è eteroarene;

R^{11} è alchile ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra R^{12}, OR^{12} oppure CF_3 indipendentemente selezionati;

R^{12} è R^{14} oppure R^{16};

R^{14} è eteroarile;

R^{16} è alchile;

R^{17} è R^{21};

R^{21} è alchile, oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra R^{22}, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{22} è R^{25};

R^{25} è eterocicloalchile;

Z^2 è R^{30};

L^1 è a R^{37};

R^{30} è eterocicloalchilene;

R^{37} è R^{37A};

R^{37A} è alchilene;

Z^3 è R^{38}, oppure R^{40};

R^{38} è fenile;

R^{40} è cicloalchile, cicloalchenile, oppure eterocicloalchenile;

in cui le componenti cicliche rappresentate da Y^1 e B^1 insieme, R^4, R^8, R^{10}, R^{25}, R^{30}, R^{38}, e R^{40} sono indipendentemente non sostituiti, ulteriormente non sostituiti, sostituiti oppure ulteriormente sostituiti con uno o due o tre o quattro o cinque tra R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, SO_2R^{57}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$,$C(O)N(R^{57})_2$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, OH, CN, (O), F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{57A} è spiroalchile, oppure spiroeteroalchile;

R^{57} è R^{58}, R^{60} oppure R^{61};

R^{58} è fenile;

R^{60} è cicloalchile, oppure eterocicloalchile;

R^{61} è alchile che è non sostituito oppure sostituito con uno oppure due oppure tre tra R^{62}, OR^{62}, $N(R^{62})_2$, C(O)OH, CN, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{62} è R^{65}, oppure R^{66};

R^{65} è cicloalchile, oppure eterocicloalchile;

R^{66} è alchile che è non sostituito oppure sostituito con OR^{67};

R^{67} è alchile;

in cui le componenti cicliche rappresentate da R^{57A}, R^{58}, e R^{60} sono non sostituiti oppure sostituiti con uno o due o tre o quattro tra R^{68}, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{68} è R^{71} oppure R^{72};

R^{71} è eterocicloalchile; e

R^{72} è alchile, che è non sostituito oppure sostituito con uno oppure due F.

Ancora un'altra forma di realizzazione riguarda composti aventi Formula (II), che sono

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-metossietil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-tetraidro-2H-piran-3-ilmetil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-diossan-2-ilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-tetraidro-2H-piran-3-ilmetil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-(2-naftilsolfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-metossietil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-({4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-diossan-2-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2S)-1,4-diossan-2-ilmetossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2R)-1,4-diossan-2-ilmetossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-diossan-2-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-diossan-2-ilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-{[3-(amminocarbonil)-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-{[4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-(trifluorometil)fenil]solfonil}benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-({4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)benzammide;

Trans-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

5-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]ammino}solfonil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)nicotinammide;

N-({5-bromo-6-[(1-metilpiperidin-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(1,4-diossan-2-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-{[5-bromo-6-(1,4-diossan-2-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-5-ciano-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({4-[(1-acetilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({2-cloro-5-fluoro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[2-(2-metossietossi)etil]solfonil}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[2-(2-metossietossi)etil]solfonil}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pinolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-bromo-6-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)ammino]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-cianoetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Cis-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-N-[4-({4-[bis(ciclopropilmetil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1-metilpiperidin-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(morfolin-3-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)ossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-etinil-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-osso-3,4-diidrochinazolin-6-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;
Trans-4-(4-{[8-(4-clorofenil)spiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Cis-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[8-(4-clorofenil)spiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-l-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[8-(4-clorofenil)spiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

terz-butile 3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]ammino}solfonil)-2-nitrofenossi]metil}morfolin-4-carbossilato;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(morfolin-3-ilmetossi)-3-nitiofenil]solfonil}-2-(1H-pinolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[8-(4-clorofenil)spiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(metilsolfonil)piperidin-4-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-diossidotetraidro-2H-tiopiran-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-cloro-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)ossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]pyidin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-isopropil-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-5-fluoro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pinolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pinolo[2,3-b]piridin-5-ile ossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1-morfolin-4-ilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(diciclopropilammino)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-bromo-6-[(4-etilmorfolin-3-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-etilmorfolin-3-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(4-tetraidro-2H-piran-4-ilmorfolin-3-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-diossidotiomorfolin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-{[(4-amminotetraidro-2H-piran-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-morfolin-4-ilciclopentil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-morfolin-4-ilciclopentil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(morfolin-2-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidrofuran-3-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[[4-({1-[cis-3-fluorotetraidro-2H-piran-4-il]piperidin-4-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilazetidin-3-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidrofuran-3-ilazetidin-3-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3R)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((trans-4-idrossicicloesil)metossi)-3-nitrofenilsolfonil)benzammide;

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((cis-4-metossicicloesil)metossi)-3-nitrofenilsolfonil)benzammide;

Cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(ciclopropilammino)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[4-(tetraidro-2H-piran-4-ilammino)cicloesil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metossicicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

terz-butile 4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]ammino}solfonil)-2-nitrofenossi]metil}-4-fluoropiperidina-1-carbossilato;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoropiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trains-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[4-(4-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperazin-1-il)cicloesil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}metossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{ [(3S)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(2-metossietil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-{[(4-acetilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[trans-4-(fluorometil)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[l-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidrofuran-3-ilpiperidin-4-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3S)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-idrossi-2,2-dimetilpropil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(metilsolfonil)piperidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-{[(1-acetilpiperidin-3-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(metilsolfonil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-3,3-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidin-3-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(metilsolfonil)pirrolidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-{[(1-acetilpirrolidin-3-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-{[(3R)-1-acetilpirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-metossi-2,2-dimetilpropil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1S,3S)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1S,3R)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1R,3S)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-2-ossopiperidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil)azetidin-3-il}metil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(1-ossetan-3-ilazetidin-3-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(2-fluoroetil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(2S)-4,4-difluoro-1-ossetan-3-ilpirrolidin-2-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(4-tetraidro-2H-piran-4-ilmorfolin-3-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciclobutilmorfolin-3-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(4-tetraidrofuran-3-ilmorfolin-3-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}metil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metossibenzil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[3-(trifluorometossi)benzil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-metossibenzil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(difluorometossi)benzil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-diossaspiro[4.5]dec-8-ilammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-N-[(4-{[4-(acetilammino)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metossi}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-idrossibenzil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-idrossibenzil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[3-(difluorometossi)benzil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[cis-3-morfolin-4-ilciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(metilsolfonil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-tetraidrofuran-3-ilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-fluoro-1-(metilsolfonil)piperidin-4-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3R)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil} piperazin-1-il)-N-({4-[(4-idrossicicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[3-(dimetilammino)propossi]benzil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(2-morfolin-4-iletossi)benzil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(*E*)-4-idrossi-1-adamantil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(*Z*)-4-idrossi-1-adamantil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({4-[(1S,4S)-biciclo[2.2.1]ept-5-en-2-ilmetossi]-3-nitrofenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metil-5-ossopirrolidin-3-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-diidrossibiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1R,4R,5S,6R)-5,6-diidrossibiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3-ossocicloesil)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloesa-1,3-dien-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3S)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-N-({5-cloro-6-[(4-metossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Cis-N-({5-cloro-6-[(4-metossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({4-[2-(2-metossietossi)etil]morfolin-2-il}metil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(cianometil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

acido (2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]metil}morfolin-4-il)acetico;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[4-(ossetan-3-il)morfolin-2-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-(metilsolfonil)-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metiltetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

etile 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)piperazina-1-carbossilato;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-(4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-1-(ossetan-3-il)pirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-l-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ammino-3-

[(trifluorometil)solfonil]fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-isopropilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({4-[(1-terz-butilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(2-metossietil)piperidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(cianometil)piperidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metossi]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ammino}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

terz-butile 4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]piperazina-1-carbossilato;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-(pentafluoro-λ^6-solfanil)-4-[(tetraidro-2*H*-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metossitetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[4-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3R)-tetraidrofuran-3-ilammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4,4-difluorocicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({4-[(1-terz-butilpiperidin-4-il)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-({[4-(ossetan-3-il)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metil]ammino}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)ammino]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(2R)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-fluoro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[3-idrossi-2-(idrossimetil)-2-metilpropossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(cianometil)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-metossietossi)etil]pirrolidin-3-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[1-(ossetan-3-il)azetidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(cianometil)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]ossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(cianometil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-metossipiperidin-1-il}-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-metossipiperidin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(N,N-dimetilglicil)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-({4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-(trifluorometil)fenil}solfonil)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[2-(tetraidrofuran-3-ilossi)etossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-cianocicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[2-(tetraidro-2H-piran-4-il)etossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(3-furilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({ 3-cloro-4-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-ciano-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorocicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[6-{[1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}-5-(trifluorometil)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-cloro-6-[2-(tetraidrofuran-2-il)etossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}-3-metilpiperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[3-(ciclopropilammino)propil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-{[5-cloro-6-(2-metossietossi)piridin-3-il]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-fluoro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[1-(metossiacetil)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloesil]metil}piperidin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-{[6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]solfonil}benzammide;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-idrossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(trans-4-metossicicloesil)metossi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(cis-4-metossicicloesil)metossi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({ 5-cloro-6-[(4,4-difluoro-1-idrossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[trans-4-(morfolin-4-il)cicloesil]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(1,3-tiazol-5-ilmetil)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-4-[(trans-4-idrossicicloesil)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-cloro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-(trifluorometil)fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(2,2,2-trifluoroetil)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3,5-difluoro-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(ossetan-3-il)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[1-(1-metil-L-prolil)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3,4-difluoro-5-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-N-{[3-cloro-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

metile 2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]metil}morfolin-4-carbossilato;

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(metilsolfonil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclobutil(ciclopropil)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorocicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-cloro-4-(tetraidrofuran-3-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorocicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[(trans-4-idrossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-(ossetan-3-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2R)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-{[5-cloro-6-({4-[ciclopropil(ossetan-3-il)ammino]cicloesil}metossi)piridin-3-il]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-4-[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

2-{[(2-cloro-4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}fenil)ammino]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide;

(2S)-2-{[(3-cloro-5-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}piridin-2-il)ossi]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide;

N-[(5-cloro-6-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

2-{[(3-cloro-5-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}piridin-2-il)ammino]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-idrossi-5-metilbiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(2-cianoetil)(ciclopropil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(1R,2S,4R,SR)-5-idrossi-5-metilbiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(2,2-difluorociclopropil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-idrossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-(2-ossaspiro[3.5]non-7-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-bis(fluorometil)cicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(trans-1-fluoro-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-ciano-4-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-etil-4-idrossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(cis-4-etil-4-idrossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-(metossimetil)-5-metilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(2S)-4-(ossetan-3-il)morfolin-2-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-4-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(2-cianoetil)(ciclopropil)ammino]-1-fluorocicloesil}metossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-nitro-6-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(2-ossaspiro[3.5]non-7-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciano-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-{[3-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il]solfonil}benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(6-{[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-5-nitropiridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-ciano-6-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)morfolin-4-carbossammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(metossimetil)cicloesil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

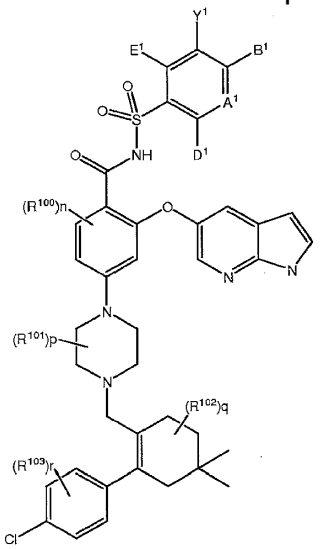
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-cloro-6-{[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pinrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(6-{[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-5-nitropiridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-metossi-5-metilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-metossi-5-metilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; e loro sali terapeuticamente accettabili.

Secondo un altro aspetto, la presente invenzione fornisce composti aventi Formula (III)



(III);

e sali terapeuticamente accettabili,

in cui A^1, B^1, D^1, E^1, e Y^1 sono come qui descritto per Formula (II); R^{100} è come descritto per Formula (II) nel sommario dell'invenzione; n è 0, 1, 2, oppure 3; R^{101} è come descritto per i sostituenti su R^{30}; p è 0, 1, 2, 3, 4, 5, oppure 6; R^{102} è come descritto per i

sostituenti su R^{40}; q è 0, 1, 2, 3, 4, 5, oppure 6; R^{103} è come descritto per i sostituenti su R^{58} ; e r è 0, 1, 2, 3, oppure 4.

In una forma di realizzazione di Formula (III), n, p, r, e q sono ciascuno 0.

In una forma di realizzazione di Formula (III), A^1 è N. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$; e A^2 è H, F, Cl, Br, oppure I. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$; e A^2 è H.

In una forma di realizzazione di Formula (III), B^1 è R^1, OR^1, NHR^1, $NHC(O)R^1$, F, Cl, Br, oppure I. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; e B^1 è NHR^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; e B^1 è OR^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; e B^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; e B^1 è R^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è N; e B^1 è NHR^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è N; e B^1 è OR^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è N; e B^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è N; e B^1 è R^1.

In una forma di realizzazione di Formula (III), D^1 è H oppure Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; e D^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è OR^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è Cl; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è R^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è N; B^1 è NHR^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è N; B^1 è NHR^1; e D^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è N; B^1 è OR^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è N; B^1 è Cl; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è N; B^1 è R^1; e D^1 è H.

In una forma di realizzazione di Formula (III), E^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; E^1 è H; e D^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è OR^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è Cl; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è R^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è N; B^1 è NHR^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è N; B^1 è NHR^1; E^1 è H; e D^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è N; B^1 è OR^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è N; B^1 è Cl; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è N; B^1 è R^1; D^1 è H; ed e^1 è H.

In una forma di realizzazione di Formula (III), Y^1 è H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}, oppure $C(O)NH_2$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), Y^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), Y^1 è CN. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), Y^1 è F, Cl, Br, oppure I. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), Y^1 è CF_3. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), Y^1 è SR^{17}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), Y^1 è OR^{17}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), Y^1 è NO_2. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), Y^1 è SO_2R^{17}; in cui R^{17} è come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), Y^1 è SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), Y^1 è R^{17}; in cui R^{17} è alchinile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è NO_2 oppure SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile oppure alchinile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è NO_2. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile sostituito con tre F. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è N; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è NO_2 oppure SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile oppure alchinile. In un'altra forma di realizzazione

della Formula (III), A^1 è N; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è NO_2. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è N; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile sostituito con tre F.

In una forma di realizzazione di Formula (III), Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono eteroarene. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$; A^2, E^1, e D^1 sono indipendentemente selezionati H; e Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), A^1 è $C(A^2)$; A^2, E^1, e D^1 sono indipendentemente selezionati H; e Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono eteroarene.

In una forma di realizzazione di Formula (III), R^1 è R^4 oppure R^5. In una forma di realizzazione di Formula (III), R^1 è R^4. In una forma di realizzazione di Formula (III), R^1 è R^5. In una forma di realizzazione di Formula (III), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile. In una forma di realizzazione di Formula (III), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile oppure eterocicloalchile. In una forma di realizzazione di Formula (III), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile. In una forma di realizzazione di Formula (III), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile.

In una forma di realizzazione di Formula (III), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui R^4 è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è sostituito con R^{57} oppure $N(R^{57})_2$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; e R^{57} è R^{60}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^1 è R^4; R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{60}; e R^{60} è eterocicloalchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^1 è R^4; R^4 è

cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{60}; R^{60} è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è morfolinile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è sostituito con $N(R^{57})_2$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con $N(R^{57})_2$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con $N(R^{57})_2$; R^{57} è R^{61}; e R^{61} è alchile che è non sostituito oppure sostituito con R^{62}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{61}; e R^{61} è alchile che è non sostituito oppure sostituito con R^{62}; R^{62} è R^{65}; e R^{65} è cicloalchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{61}; e R^{61} è alchile che è sostituito con R^{62}; R^{62} è R^{65}; e R^{65} è ciclopropile.

In una forma di realizzazione di Formula (III), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile; in cui R^4 è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è sostituito con R^{57}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello eterocicloalchile è sostituito con R^{57}; e R^{57} è R^{60} oppure R^{61}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^1 è R^4; R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello piperdinile o piperizinile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{60} oppure R^{61}; R^{60} è eterocicloalchile; e R^{61} è alchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^1 è R^4; R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello piperdinile o piperizinile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{60}; R^{60} è eterocicloalchile; in cui the eterocicloalchile è tetraidropiranile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III),

R^1 è R^4; R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello piperdinile o piperizinile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{61}; R^{61} è alchile; e l'alchile è metile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^1 è R^4; R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello piperdinile o piperizinile è sostituito con $C(O)OR^{57}$; R^{57} è R^{61}; R^{61} è alchile; e l'alchile è metile.

In una forma di realizzazione di Formula (III), R^1 è R^5; e R^5 è alchile che è non sostituito oppure sostituito. In una forma di realizzazione di Formula (III), R^1 è R^5; e R^5 è alchile che è non sostituito oppure sostituito con R^7, OR^7, OH, CN, oppure F. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^1 è R^5; e R^5 è alchile che è sostituito con R^7, OR^7, NHR^7, oppure $N(R^7)_2$.

In una forma di realizzazione di Formula (III), R^7 è R^8, R^9, R^{10} oppure R^{11} che sono non sostituiti oppure sostituiti come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^7 è R^8 che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^7 è R^9 che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^7 è R^{10} che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^7 è R^{11} che è non sostituito oppure sostituito come qui definito.

In una forma di realizzazione di Formula (III), R^8 è fenile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito.

In una forma di realizzazione di Formula (III), R^9 è eteroarile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^9 è furanile; che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^9 è furanile; che è non sostituiti.

In una forma di realizzazione di Formula (III), R^{10} è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile, eterocicloalchile che sono non sostituiti

oppure sostituiti come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^{10} è eterocicloalchile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^{10} è tetraidrofuranile, tetraidropiranile, morfolinile, diossanile, ossetanile, piperdinile, oppure pirrolidinile, che sono non sostituiti oppure sostituiti come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^{10} è tetraidropiranile; che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^{10} è morfolinile; che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^{10} è cicloalchile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^{10} è cicloalchile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^{10} è cicloesile, ciclopropile, ciclobutile, oppure biciclo[2.2.1]eptanile; che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^{10} è eterocicloalchile che è fuso con R^{10A}; e R^{10A} è eteroarene. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^{10} è 5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]piridinile.

In una forma di realizzazione di Formula (III), R^{11} è alchile, alchenile oppure alchinile che sono non sostituiti oppure sostituiti come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^{11} è alchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^{11} è metile; che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^{11} è alchile; che è sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^{11} è alchile; che è sostituito con R^{12}, OR^{12}, oppure CF_3. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^{11} è alchile; che è sostituito con OR^{12}; R^{12} è R^{16}; e R^{16} è alchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^{11} è alchile; che è sostituito con CF_3. In un'altra forma di realizzazione della Formula (III), R^{11} è alchile; che è sostituito con R^{12}; R^{12} è R^{14}; e R^{14} è eteroarile.

In una forma di realizzazione di Formula (III),

n, p, r, e q sono ciascuno 0;

A^1 è N oppure C(A^2);

A^2 è H, F, Br, I, oppure Cl;

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

D^1 è H, F, Br, I, oppure Cl;

E^1 è H; e

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

Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene, eteroarene, oppure eterocicloalchene; e

A^2, D^1, ed e^1 sono indipendentemente selezionati H;

R^1 è R^4 oppure R^5;

R^4 è cicloalchile, oppure eterocicloalchile;

R^5 è alchile, oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra R^7, OR^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^7 è R^8 R^9, R^{10}, oppure R^{11};

R^8 è fenile;

R^9 è eteroarile;

R^{10} è cicloalchile, cicloalchenile, oppure eterocicloalchile; ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{10A}, R^{10A} è eteroarene;

R^{11} è alchile ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra R^{12}, OR^{12} oppure CF_3 indipendentemente selezionati;

R^{12} è R^{14} oppure R^{16};

R^{14} è eteroarile;

R^{16} è alchile;

R^{17} è R^{21};

R^{21} è alchile, oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra R^{22}, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{22} è R^{25};

R^{25} è eterocicloalchile;

in cui le componenti cicliche rappresentate da Y^1 e B^1 insieme, R^4, R^8, R^{10}, e R^{25}, sono indipendentemente non sostituiti, ulteriormente non sostituiti, sostituiti oppure ulteriormente sostituiti con uno o due o tre o quattro o cinque tra R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, SO_2R^{57}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$,$C(O)N(R^{57})_2$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, OH, CN, (O), F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{57A} è spiroalchile, oppure spiroeteroalchile;

R^{57} è R^{58}, R^{60} oppure R^{61};

R^{58} è fenile;

R^{60} è cicloalchile, oppure eterocicloalchile;

R^{61} è alchile che è non sostituito oppure sostituito con uno oppure due oppure tre tra R^{62}, OR^{62}, $N(R^{62})_2$, C(O)OH, CN, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{62} è R^{65}, oppure R^{66};

R^{65} è cicloalchile, oppure eterocicloalchile;

R^{66} è alchile che è non sostituito oppure sostituito con OR^{67};

R^{67} è alchile;

in cui le componenti cicliche rappresentate da R^{57A}, R^{58}, e R^{60} sono non sostituiti oppure sostituiti con uno o due o tre o quattro tra R^{68}, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{68} è R^{71} oppure R^{72};

R^{71} è eterocicloalchile; e

R^{72} è alchile, che è non sostituito oppure sostituito con uno oppure due F.

Ancora un'altra forma di realizzazione riguarda composti aventi Formula (III), che sono

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-metossietil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-tetraidro-2H-piran-3-ilmetil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-diossan-2-ilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-tetraidro-2H-piran-3-ilmetil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-(2-naftilsolfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-metossietil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-({4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-diossan-2-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2S)-1,4-diossan-2-ilmetossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2R)-1,4-diossan-2-ilmetossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-{[3-(amminocarbonil)-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

5-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]ammino}solfonil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)nicotinammide;

N-({5-bromo-6-[(1-metilpiperidin-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(1,4-diossan-2-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-{[5-bromo-6-(1,4-diossan-2-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-5-ciano-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({4-[(1-acetilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({2-cloro-5-fluoro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[2-(2-metossietossi)etil]solfonil}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[2-(2-metossietossi)etil]solfonil}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-bromo-6-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)ammino]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-cianoetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-{[4-({4-[bis(ciclopropilmetil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1-metilpiperidin-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(morfolin-3-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)ossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-etinil-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-osso-3,4-diidrochinazolin-6-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

terz-butile 3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]ammino}solfonil)-2-nitrofenossi]metil}morfolin-4-carbossilato;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(morfolin-3-ilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(metilsolfonil)piperidin-4-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-diossidotetraidro-2H-tiopiran-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-cloro-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)ossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-isopropil-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-5-fluoro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ile ossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1-morfolin-4-ilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(diciclopropilammino)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-bromo-6-[(4-etilmorfolin-3-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-etilmorfolin-3-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(4-tetraidro-2H-piran-4-ilmorfolin-3-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-diossidotiomorfolin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-{[(4-amminotetraidro-2H-piran-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-morfolin-4-ilciclopentil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-morfolin-4-ilciclopentil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(morfolin-2-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidrofuran-3-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[cis-3-fluorotetraidro-2H-piran-4-il]piperidin-4-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilazetidin-3-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidrofuran-3-ilazetidin-3-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3R)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((trans-4-idrossicicloesil)metossi)-3-nitrofenilsolfonil)benzammide;

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((cis-4-metossicicloesil)metossi)-3-nitrofenilsolfonil)benzammide;

Cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(ciclopropilammino)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[4-(tetraidro-2H-piran-4-ilammino)cicloesil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metossicicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

terz-butile 4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]ammino}solfonil)-2-nitrofenossi]metil}-4-fluoropiperidina-1-carbossilato;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoropiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-vitro-4-[4-(4-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperazin-1-il)cicloesil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}metossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(2-metossietil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-{[(4-acetilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[trans-4-(fluorometil)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidrofuran-3-ilpiperidin-4-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3S)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-idrossi-2,2-dimetilpropil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(metilsolfonil)piperidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-{[(1-acetilpiperidin-3-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(metilsolfonil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidin-3-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(metilsolfonil)pirrolidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-{[(1-acetilpirrolidin-3-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-{[(3R)-1-acetilpirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-metossi-2,2-dimetilpropil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1S,3S)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1S,3R)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1R,3S)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-2-ossopiperidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etillazetidin-3-il}metil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(1-ossetan-3-ilazetidin-3-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(2-fluoroetil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(2S)-4,4-difluoro-1-ossetan-3-ilpinolidin-2-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(4-tetraidro-2H-piran-4-ilmorfolin-3-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciclobutilmorfolin-3-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(4-tetraidrofuran-3-ilmorfolin-3-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}metil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metossibenzil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[3-(trifluorometossi)benzil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-metossibenzil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(difluorometossi)benzil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-diossaspiro[4.5]dec-8-ilammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-N-[(4-{[4-(acetilammino)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metossi}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-idrossibenzil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-idrossibenzil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[3-(difluorometossi)benzil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[cis-3-morfolin-4-ilciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(metilsolfonil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-tetraidrofuran-3-ilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-fluoro-1-(metilsolfonil)piperidin-4-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3R)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-idrossicicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[3-(dimetilammino)propossi]benzil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(2-morfolin-4-iletossi)benzil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[[4-({[(*E*)-4-idrossi-1-adamantil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(*Z*)-4-idrossi-1-adamantil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({4-[(1S,4S)-biciclo[2.2.1]ept-5-en-2-ilmetossi]-3-nitrofenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metil-5-ossopirrolidin-3-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-diidrossibiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1R,4R,5S,6R)-5,6-diidrossibiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3-ossocicloesil)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3S)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-N-({5-cloro-6-[(4-metossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Cis-N-({5-cloro-6-[(4-metossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({4-[2-(2-metossietossi)etil]morfolin-2-il}metil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(cianometil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

acido (2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]metil}morfolin-4-il)acetico;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[4-(ossetan-3-il)morfolin-2-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-(metilsolfonil)-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metiltetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

etile 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)piperazina-1-carbossilato;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-1-(ossetan-3-il)pirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ammino}-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-isopropilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({4-[(1-terz-butilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(2-metossietil)piperidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(cianometil)piperidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-(4-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metossi]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ammino}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

terz-butile 4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]piperazina-1-carbossilato;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({3-(pentafluoro-λ^6-solfanil)-4-[(tetraidro-2*H*-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-(4-[(4-metossitetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[4-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3R)-tetraidrofuran-3-ilammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4- { [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4,4-difluorocicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({4-[(1-terz-butilpiperidin-4-il)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-({[4-(ossetan-3-il)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metil]ammino }piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)ammino]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(2R)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-fluoro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[3-idrossi-2-(idrossimetil)-2-metilpropossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(cianometil)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-metossietossi)etil]pirrolidin-3-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[1-(ossetan-3-il)azetidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(cianometil)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]ossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(cianometil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(N,N-dimetilglicil)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[2-(tetraidrofuran-3-ilossi)etossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-cianocicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[2-(tetraidro-2H-piran-4-il)etossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(3-furilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-(3-cloro-4-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metossilfenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-ciano-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorocicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[6-{[1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}-5-(trifluorometil)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-cloro-6-[2-(tetraidrofuran-2-il)etossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[3-(ciclopropilammino)propil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-{[5-cloro-6-(2-metossietossi)piridin-3-il]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-fluoro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[1-(metossiacetil)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-{[6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]solfonil}benzammide;

N-({-cloro-6-[(trans-4-idrossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(trans-4-metossicicloesil)metossi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(cis-4-metossicicloesil)metossi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[trans-4-(morfolin-4-il)cicloesil]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(1,3-tiazol-5-ilmetil)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-4-[(trans-4-idrossicicloesil)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-cloro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-(trifluorometil)fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(2,2,2-trifluoroetil)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3,5-difluoro-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(ossetan-3-il)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[1-(1-metil-L-prolil)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3,4-difluoro-5-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

metile 2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)amminolmetil}morfolin-4-carbossilato;

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(metilsolfonil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclobutil(ciclopropil)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[4-fluoro-l-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-cloro-4-(tetraidrofuran-3-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2R)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-{[5-cloro-6-({4-[ciclopropil(ossetan-3-il)ammino]cicloesil}metossi)piridin-3-il]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({-cloro-4-[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

2-{[(2-cloro-4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-l-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}fenil)ammino]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide;

(2S)-2-{[(3-cloro-5-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}piridin-2-il)ossi]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide;

N-[(5-cloro-6-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

2-{[(3-cloro-5-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-l-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}piridin-2-il)ammino]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(1R,2R,4R,SR)-5-idrossi-5-metilbiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(2-cianoetil)(ciclopropil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(1R,2S,4R,SR)-5-idrossi-5-metilbiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(2,2-difluorociclopropil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-idrossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-(2-ossaspiro[3.5]non-7-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(trans-1-fluoro-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-ciano-4-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-etil-4-idrossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(cis-4-etil-4-idrossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(2S)-4-(ossetan-3-il)morfolin-2-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-4-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(2-cianoetil)(ciclopropil)ammino]-1-fluorocicloesil}metossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-nitro-6-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(2-ossaspiro[3.5]non-7-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciano-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-{[3-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il]solfonil}benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(6-{[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-5-nitropiridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-ciano-6-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

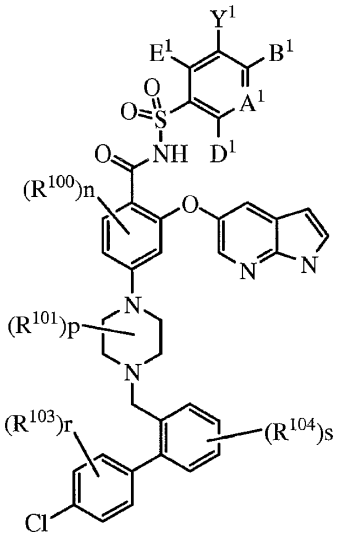
N-(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)morfolin-4-carbossammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(metossimetil)cicloesil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-cloro-6-{[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(6-{[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-5-nitropiridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; e loro sali terapeuticamente accettabili.

Secondo un altro aspetto, la presente invenzione fornisce composti aventi Formula (IV)



(IV);

e loro sali terapeuticamente accettabili,
in cui A^1, B^1, D^1, E^1, e Y^1 sono come qui descritto per Formula (II); R^{100} è come descritto per Formula (II) nel sommario dell'invenzione; n è 0, 1, 2, oppure 3; R^{101} è come descritto per i sostituenti su R^{30}; p è 0, 1, 2, 3, 4, 5, oppure 6; R^{104} è come descritto per i sostituenti su R^{38}; s è 0, 1, 2, 3, 4, 5, oppure 6; R^{103} è come descritto per i sostituenti su R^{58}; e r è 0, 1, 2, 3, oppure 4.

In una forma di realizzazione di Formula (IV), n, p, r, e s sono ciascuno 0.

In una forma di realizzazione di Formula (IV), A^1 è N. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; e A^2 è H, F, Cl, Br, oppure I. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; e A^2 è H.

In una forma di realizzazione di Formula (IV), B^1 è R^1, OR^1, NHR^1, $NHC(O)R^1$, F, Cl, Br, oppure I. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; e B^1 è NHR^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; e B^1 è OR^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; e B^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; e B^1 è R^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è N; e B^1 è NHR^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è N; e B^1 è OR^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è N; e B^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è N; e B^1 è R^1.

In una forma di realizzazione di Formula (IV), D^1 è H oppure Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; e D^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è OR^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è Cl; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è R^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è N; B^1 è NHR^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è N; B^1 è NHR^1; e D^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è N; B^1 è OR^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è N; B^1 è Cl; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è N; B^1 è R^1; e D^1 è H.

In una forma di realizzazione di Formula (IV), E^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; E^1 è H; e D^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è OR^1; D^1 è H;

ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è Cl; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è R^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è N; B^1 è NHR^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è N; B^1 è NHR^1; E^1 è H; e D^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è N; B^1 è OR^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è N; B^1 è Cl; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è N; B^1 è R^1; D^1 è H; ed e^1 è H.

In una forma di realizzazione di Formula (IV), Y^1 è H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}, oppure $C(O)NH_2$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), Y^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), Y^1 è CN. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), Y^1 è F, Cl, Br, oppure I. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), Y^1 è CF_3. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), Y^1 è SR^{17}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), Y^1 è OR^{17}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), Y^1 è NO_2. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), Y^1 è SO_2R^{17}; in cui R^{17} è come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), Y^1 è SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), Y^1 è R^{17}; in cui R^{17} è alchinile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è NO_2 oppure SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile oppure alchinile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è NO_2. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile sostituito con tre F. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è N; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è NO_2 oppure SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile oppure alchinile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è N; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è NO_2. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è N; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile sostituito con tre F.

In una forma di realizzazione di Formula (IV), Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono eteroarene. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; A^2, E^1, e D^1 sono indipendentemente selezionati H; e Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; A^2, E^1, e D^1 sono indipendentemente selezionati H; e Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono eteroarene.

In una forma di realizzazione di Formula (IV), R^1 è R^4 oppure R^5. In una forma di realizzazione di Formula (IV), R^1 è R^4. In una forma di realizzazione di Formula (IV), R^1 è R^5. In una forma di realizzazione di Formula (IV), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile. In una forma di realizzazione di Formula (IV), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile oppure eterocicloalchile. In una forma di realizzazione di Formula (IV), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile. In una forma di realizzazione di Formula (IV), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile.

In una forma di realizzazione di Formula (IV), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui R^4 è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è sostituito con R^{57} oppure $N(R^{57})_2$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; e R^{57} è R^{60}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^1 è R^4; R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{60}; e R^{60} è eterocicloalchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^1 è R^4; R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{60} ; R^{60} è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è morfolinile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è sostituito con $N(R^{57})_2$. In un'altra forma di realizzazione della

Formula (IV), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con $N(R^{57})_2$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con $N(R^{57})_2$; R^{57} è R^{61}; e R^{61} è alchile che è non sostituito oppure sostituito con R^{62}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^1 è R^4 ; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{61}; e R^{61} è alchile che è non sostituito oppure sostituito con R^{62}, R^{62} è R^{65}; e R^{65} è cicloalchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{61}; e R^{61} è alchile che è sostituito con R^{62}; R^{62} è R^{65}; e R^{65} è ciclopropile

In una forma di realizzazione di Formula (IV), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile; in cui R^4 è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è sostituito con R^{57}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello eterocicloalchile è sostituito con R^{57}; e R^{57} è R^{60} oppure R^{61}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^1 è R^4; R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello piperdinile o piperizinile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{60} oppure R^{61}; R^{60} è eterocicloalchile; e R^{61} è alchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^1 è R^4; R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello piperdinile o piperizinile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{60}; R^{60} è eterocicloalchile; in cui the eterocicloalchile è tetraidropiranile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^1 è R^4; R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello piperdinile o piperizinile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{61}; R^{61} è alchile; e l'alchile è metile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^1 è R^4; R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e

in cui l'anello piperdinile o piperizinile è sostituito con $C(O)OR^{57}$; R^{57} è R^{61}; R^{61} è alchile; e l'alchile è metile.

In una forma di realizzazione di Formula (IV), R^1 è R^5; e R^5 è alchile che è non sostituito oppure sostituito. In una forma di realizzazione di Formula (IV), R^1 è R^5; e R^5 è alchile che è non sostituito oppure sostituito con R^7, OR^7, OH, CN, oppure F. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^1 è R^5; e R^5 è alchile che è sostituito con R^7, OR^7, NHR^7, oppure $N(R^7)_2$.

In una forma di realizzazione di Formula (IV), R^7 è R^8, R^9, R^{10} oppure R^{11} che sono non sostituiti oppure sostituiti come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^7 è R^8 che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^7 è R^9 che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^7 è R^{10} che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^7 è R^{11} che è non sostituito oppure sostituito come qui definito.

In una forma di realizzazione di Formula (IV), R^8 è fenile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito.

In una forma di realizzazione di Formula (IV), R^9 è eteroarile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^9 è furanile; che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^9 è furanile; che è non sostituiti.

In una forma di realizzazione di Formula (IV), R^{10} è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile, eterocicloalchile che sono non sostituiti oppure sostituiti come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^{10} è eterocicloalchile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^{10} è tetraidrofuranile, tetraidropiranile, morfolinile, diossanile, ossetanile, piperdinile, oppure pirrolidinile, che

sono non sostituiti oppure sostituiti come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^{10} è tetraidropiranile; che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^{10} è morfolinile; che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^{10} è cicloalchile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^{10} è cicloalchile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^{10} è cicloesile, ciclopropile, ciclobutile, oppure biciclo[2.2.1]eptanile, che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^{10} è eterocicloalchile che è fuso con R^{10A}; e R^{10A} è eteroarene. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^{10} è 5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]piridinile.

In una forma di realizzazione di Formula (IV), R^{11} è alchile, alchenile oppure alchinile che sono non sostituiti oppure sostituiti come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^{11} è alchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^{11} è metile; che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^{11} è alchile; che è sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^{11} è alchile; che è sostituito con R^{12}, OR^{12} oppure CF_3. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^{11} è alchile; che è sostituito con OR^{12}; R^{12} è R^{16}; e R^{16} è alchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^{11} è alchile; che è sostituito con CF_3. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), R^{11} è alchile; che è sostituito con R^{12}, R^{12} è R^{14}, e R^{14} è eteroarile.

In una forma di realizzazione di Formula (IV),

n, p, r, e s sono ciascuno 0;

A^1 è N oppure $C(A^2)$;

A^2 è H, F, Br, I, oppure Cl;

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

D^1 è H, F, Br, I, oppure Cl;

E^1 è H; e

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

Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene, eteroarene, oppure eterocicloalchene; e

A^2, D^1, ed e^1 sono indipendentemente selezionati H;

R^1 è R^4 oppure R^5;

R^4 è cicloalchile, oppure eterocicloalchile;

R^5 è alchile, oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra R^7, OR^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^7 è R^8, R^9, R^{10}, oppure R^{11};

R^8 è fenile;

R^9 è eteroarile;

R^{10} è cicloalchile, cicloalchenile, oppure eterocicloalchile; ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{10A}, R^{10A} è eteroarene;

R^{11} è alchile ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra R^{12}, OR^{12}or CF_3 indipendentemente selezionati;

R^{12} è R^{14} oppure R^{16};

R^{14} è eteroarile;

R^{16} è alchile;

R^{17} è R^{21};

R^{21} è alchile, oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra R^{22}, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{22} è R^{25};

R^{25} è eterocicloalchile;

in cui le componenti cicliche rappresentate da Y^1 e B^1 insieme, R^4, R^8, R^{10}, e R^{25}, sono indipendentemente non sostituiti, ulteriormente non sostituiti, sostituiti oppure ulteriormente sostituiti con uno o due o tre o quattro o cinque tra R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, SO_2R^{57}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$,$C(O)N(R^{57})_2$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, OH, CN, (O), F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{57A} è spiroalchile, oppure spiroeteroalchile;

R^{17} è R^{58}, R^{60} oppure R^{61};

R^{58} è fenile;

R^{60} è cicloalchile, oppure eterocicloalchile;

R^{61} è alchile che è non sostituito oppure sostituito con uno oppure due oppure tre tra R^{62}, OR^{62}, $N(R^{62})_2$, C(O)OH, CN, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{62} è R^{65} oppure R^{66};

R^{65} è cicloalchile, oppure eterocicloalchile;

R^{66} è alchile che è non sostituito oppure sostituito con OR^{67};

R^{67} è alchile;

in cui le componenti cicliche rappresentate da R^{57A}, R^{58}, e R^{60} sono non sostituiti oppure sostituiti con uno o due o tre o quattro tra R^{68}, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

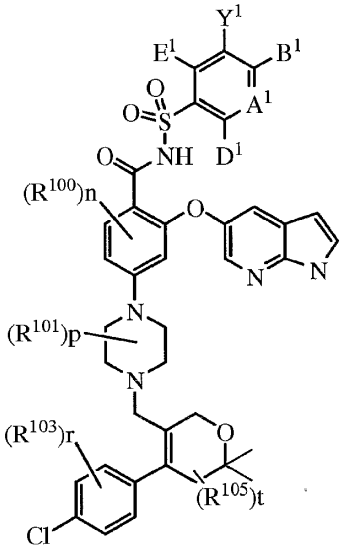
R^{68} è R^{71} oppure R^{72};

R^{71} è eterocicloalchile; e

R^{72} è alchile, che è non sostituito oppure sostituito con uno oppure due F.

Ancora un'altra forma di realizzazione riguarda composti aventi Formula (IV), che sono 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil)solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzanude; e loro sali terapeuticamente accettabili.

Secondo un altro aspetto, la presente invenzione fornisce composti aventi Formula (V)



(V);

e loro sali terapeuticamente accettabili,

in cui A^1, B^1, D^1, E^1, e Y^1 sono come qui descritto per Formula (II); R^{100} è come descritto per Formula (II) nel sommario dell'invenzione; n è 0, 1, 2, oppure 3; R^{101} è come descritto per i sostituenti su R^{30}; p è 0, 1, 2, 3, 4, 5, oppure 6; R^{105} è come descritto per i sostituenti su R^{40}; t è 0, 1, 2, 3, oppure 4; R^{103} è come descritto per i sostituenti su R^{58}; e r è 0, 1, 2, 3, oppure 4.

In una forma di realizzazione di Formula (V), n, p, r, e t sono ciascuno 0.

In una forma di realizzazione di Formula (V), A^1 è N. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$; e A^2 è H, F, Cl, Br, oppure I. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$; e A^2 è H.

In una forma di realizzazione di Formula (V), B^1 è R^1, OR^1, NHR^1, $NHC(O)R^1$, F, Cl, Br, oppure I. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; e B^1 è NHR^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; e B^1 è OR^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; e B^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; e B^1 è R^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è N; e B^1 è NHR^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è N; e B^1 è OR^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è N; e B^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è N; e B^1 è R^1.

In una forma di realizzazione di Formula (V), D^1 è H oppure Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; e D^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è OR^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è Cl; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è R^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è N; B^1 è NHR^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è N; B^1 è NHR^1; e D^1 è Cl. In

un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è N; B^1 è OR^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è N; B^1 è Cl; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è N; B^1 è R^1; e D^1 è H.

In una forma di realizzazione di Formula (V), E^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; E^1 è H; e D^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è OR^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è Cl; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è R^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è N; B^1 è NHR^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è N; B^1 è NHR^1; E^1 è H; e D^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è N; B^1 è OR^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è N; B^1 è Cl; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è N; B^1 è R^1; D^1 è H; ed e^1 è H.

In una forma di realizzazione di Formula (V), Y^1 è H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}, oppure $C(O)NH_2$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), Y^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), Y^1 è CN. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), Y^1 è F, Cl, Br, oppure I. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), Y^1 è CF_3. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), Y^1 è SR^{17}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), Y^1 è OR^{17}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), Y^1 è NO_2. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), Y^1 è SO_2R^{17}; in cui R^{17} è come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), Y^1 è SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), Y^1 è R^{17}; in cui R^{17} è alchinile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è NO_2 oppure SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile oppure alchinile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è NO_2. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1;

D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile sostituito con tre F. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è N; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è NO_2 oppure SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile oppure alchinile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è N; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è NO_2. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è N; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile sostituito con tre F.

In una forma di realizzazione di Formula (V), Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono eteroarene. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$; A^2, G^1, E^1, e D^1 sono indipendentemente selezionati H; e Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), A^1 è $C(A^2)$; A^2, G^1, E^1, e D^1 sono indipendentemente selezionati H; e Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono eteroarene.

In una forma di realizzazione di Formula (V), R^1 è R^4 oppure R^5. In una forma di realizzazione di Formula (V), R^1 è R^4. In una forma di realizzazione di Formula (V), R^1 è R^5. In una forma di realizzazione di Formula (V), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile. In una forma di realizzazione di Formula (V), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile oppure eterocicloalchile. In una forma di realizzazione di Formula (V), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile. In una forma di realizzazione di Formula (V), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile.

In una forma di realizzazione di Formula (V), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui R^4 è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è sostituito con R^{57} oppure $N(R^{57})_2$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; e R^{57} è R^{60}. In un'altra forma di

realizzazione della Formula (V), R^1 è R^4; R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{60}; e R^{60} è eterocicloalchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^1 è R^4; R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{60}; R^{60} è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è morfolinile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è sostituito con $N(R^{57})_2$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con $N(R^{57})_2$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con $N(R^{57})_2$; R^{57} è R^{61}; e R^{61} è alchile che è non sostituito oppure sostituito con R^{62}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{61}; e R^{61} è alchile che è non sostituito oppure sostituito con R^{62}; R^{62} è R^{65}; e R^{65} è cicloalchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{61}; e R^{61} è alchile che è sostituito con R^{62}; R^{62} è R^{65}; e R^{65} è ciclopropile.

In una forma di realizzazione di Formula (V), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile; in cui R^4 è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è sostituito con R^{57}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello eterocicloalchile è sostituito con R^{57}; e R^{57} è R^{60} oppure R^{61}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^1 è R^4; R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello piperdinile o piperizinile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{60} oppure R^{61}; R^{60} è eterocicloalchile; e R^{61} è alchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^1 è R^4; R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è

piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello piperdinile o piperizinile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{60}; R^{60} è eterocicloalchile; in cui the eterocicloalchile è tetraidropiranile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^1 è R^4; R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello piperdinile o piperizinile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{61}; R^{61} è alchile; e l'alchile è metile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^1 è R^4; R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello piperdinile o piperizinile è sostituito con $C(O)OR^{57}$; R^{57} è R^{61}; R^{61} è alchile; e l'alchile è metile.

In una forma di realizzazione di Formula (V), R^1 è R^5; e R^5 è alchile che è non sostituito oppure sostituito. In una forma di realizzazione di Formula (V), R^1 è R^5; e R^5 è alchile che è non sostituito oppure sostituito con R^7, OR^7, OH, CN, oppure F. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^1 è R^5; e R^5 è alchile che è sostituito con R^7, OR^7, NHR^7, oppure $N(R^7)_2$.

In una forma di realizzazione di Formula (V), R^7 è R^8, R^9, R^{10} oppure R^{11} che sono non sostituiti oppure sostituiti come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^7 è R^8 che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^7 è R^9 che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^7 è R^{10} che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^7 è R^{11} che è non sostituito oppure sostituito come qui definito.

In una forma di realizzazione di Formula (V), R^8 è fenile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito.

In una forma di realizzazione di Formula (V), R^9 è eteroarile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^9 è furanile; che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^9 è furanile; che è non sostituiti.

In una forma di realizzazione di Formula (V), R^{10} è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile, eterocicloalchile che sono non sostituiti oppure sostituiti come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^{10} è eterocicloalchile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^{10} è tetraidrofuranile, tetraidropiranile, morfolinile, diossanile, ossetanile, piperdinile, oppure pirrolidinile, che sono non sostituiti oppure sostituiti come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^{10} è tetraidropiranile; che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^{10} è morfolinile; che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^{10} è cicloalchile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^{10} è cicloalchile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^{10} è cicloesile, ciclopropile, ciclobutile, oppure biciclo[2.2.1]eptanile; che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^{10} è eterocicloalchile che è fuso con R^{10A}; e R^{10A} è eteroarene. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^{10} è 5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]piridinile.

In una forma di realizzazione di Formula (V), R^{11} è alchile, alchenile oppure alchinile che sono non sostituiti oppure sostituiti come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^{11} è alchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^{11} è metile; che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^{11} è alchile; che è sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^{11} è alchile; che è sostituito con R^{12}, OR^{12}, oppure CF_3. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^{11} è alchile; che è sostituito con OR^{12}; R^{12} è R^{16}; e R^{16} è alchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^{11} è alchile; che è sostituito con CF_3. In un'altra forma di realizzazione della Formula (V), R^{11} è alchile; che è sostituito con R^{12}; R^{12} è R^{14}; e R^{14} è eteroarile.

In una forma di realizzazione di Formula (V),

n, p, r, e t sono ciascuno 0;

A^1 è N oppure $C(A^2)$;

A^2 è H, F, Br, I, oppure Cl;

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

D^1 è H, F, Br, I, oppure Cl;

E^1 è H; e

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

Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene, eteroarene, oppure eterocicloalchene; e

A^2, D^1, ed e^1 sono indipendentemente selezionati H;

R^1 è R^4 oppure R^5;

R^4 è cicloalchile, oppure eterocicloalchile;

R^5 è alchile, oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra R^7, OR^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^7 è R^8, R^9, R^{10}, oppure R^{11};

R^8 è fenile;

R^9 è eteroarile;

R^{10} è cicloalchile, cicloalchenile, oppure eterocicloalchile; ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{10A}, R^{10A} è eteroarene;

R^{11} è alchile ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra R^{12}, OR^{12}or CF_3 indipendentemente selezionati;

R^{12} è R^{14} oppure R^{16};

R^{14} è eteroarile;

R^{16} è alchile;

R^{17} è R^{21};

R^{21} è alchile, oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra R^{22}, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{22} è R^{25};

R^{25} è eterocicloalchile;

in cui le componenti cicliche rappresentate da Y^1 e B^1 insieme, R^4, R^8, R^{10}, e R^{25}, sono indipendentemente non sostituiti, ulteriormente non sostituiti, sostituiti oppure ulteriormente sostituiti con uno o due o tre o quattro o cinque tra R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, SO_2R^{57}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, OH, CN, (O), F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{57A} è spiroalchile, oppure spiroeteroalchile;

R^{57} è R^{58}, R^{60} oppure R^{61};

R^{58} è fenile;

R^{60} è cicloalchile, oppure eterocicloalchile;

R^{61} è alchile che è non sostituito oppure sostituito con uno oppure due oppure tre tra R^{62}, OR^{62}, $N(R^{62})_2$, C(O)OH, CN, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{62} è R^{65}, oppure R^{66};

R^{65} è cicloalchile, oppure eterocicloalchile;

R^{66} è alchile che è non sostituito oppure sostituito con OR^{67};

R^{67} è alchile;

in cui le componenti cicliche rappresentate da R^{57A}, R^{58}, e R^{60} sono non sostituiti oppure sostituiti con uno o due o tre o quattro tra R^{68}, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{68} è R^{71} oppure R^{72};

R^{71} è eterocicloalchile; e

R^{72} è alchile, che è non sostituito oppure sostituito con uno oppure due F.

Ancora un'altra forma di realizzazione riguarda un composto avente Formula (V), che è

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-l-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-diossan-2-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-diossan-2-ilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-(4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzam ide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benza mide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-{[4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-(trifluorometil)fenil] solfonil}benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-({4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil] fenil}solfonil)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)anuno]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piri din-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-diinetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

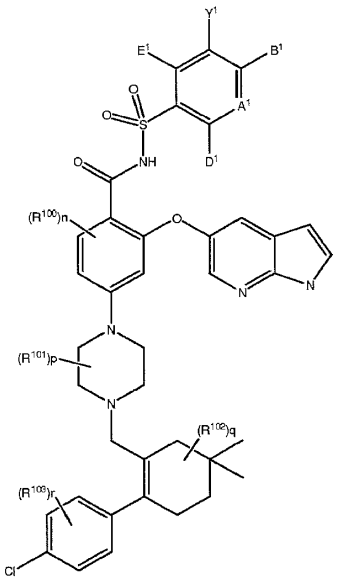
Cis-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

e loro sali terapeuticamente accettabili.

Secondo un altro aspetto, la presente invenzione fornisce composti aventi Formula (VI)



(VI);

e sali terapeuticamente accettabili,
in cui A^1, B^1, D^1, E^1, e Y^1 sono come qui descritto per Formula (II); R^{100} è come descritto per Formula (II) nel sommario dell'invenzione; n è 0, 1, 2, oppure 3; R^{101} è come descritto per i sostituenti su R^{30}; p è 0, 1, 2, 3, 4, 5, oppure 6; R^{102} è come descritto per i sostituenti su R^{40}; q è 0, 1, 2, 3, 4, 5, oppure 6; R^{103} è come descritto per i sostituenti su R^{58}; e r è 0, 1, 2, 3, oppure 4.

In una forma di realizzazione di Formula (VI), n, p, r, e q sono ciascuno 0.

In una forma di realizzazione di Formula (VI), A^1 è N. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è $C(A^2)$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è $C(A^2)$; e A^2 è H, F, Cl, Br, oppure I. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è $C(A^2)$; e A^2 è H.

In una forma di realizzazione di Formula (VI), B^1 è R^1, OR^1, NHR^1, $NHC(O)R^1$, F, Cl, Br, oppure I. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; e B^1 è NHR^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; e B^1 è OR^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; e B^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; e B^1 è R^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è N; e B^1 è NHR^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è N; e B^1 è OR^1. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è N; e B^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è N; e B^1 è R^1.

In una forma di realizzazione di Formula (VI), D^1 è H oppure Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; e D^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è OR^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è Cl; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è R^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è N; B^1 è NHR^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è N; B^1 è NHR^1; e D^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è N; B^1 è OR^1; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è N; B^1 è Cl; e D^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è N; B^1 è R^1; e D^1 è H.

In una forma di realizzazione di Formula (VI), E^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; E^1 è H; e D^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è OR^1; D^1 è H;

ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è Cl; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è R^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è N; B^1 è NHR^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è N; B^1 è NHR^1; E^1 è H; e D^1 è Cl. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è N; B^1 è OR^1; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è N; B^1 è Cl; D^1 è H; ed e^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è N; B^1 è R^1; D^1 è H; ed e^1 è H.

In una forma di realizzazione di Formula (VI), Y^1 è H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}, oppure $C(O)NH_2$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), Y^1 è H. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), Y^1 è CN. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), Y^1 è F, Cl, Br, oppure I. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), Y^1 è CF_3. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), Y^1 è SR^{17}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), Y^1 è OR^{17}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), Y^1 è NO_2. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), Y^1 è SO_2R^{17}; in cui R^{17} è come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), Y^1 è SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), Y^1 è R^{17}; in cui R^{17} è alchinile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è NO_2 oppure SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile oppure alchinile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è NO_2. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è $C(A^2)$; A^2 è H; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile sostituito con tre F. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è N; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è NO_2 oppure SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile oppure alchinile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è N; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è NO_2. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), A^1 è N; B^1 è NHR^1; D^1 è H; E^1 è H; e Y^1 è SO_2R^{17}; in cui R^{17} è alchile sostituito con tre F.

In una forma di realizzazione di Formula (IV), Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono eteroarene. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; A^2, G^1, E^1, e D^1 sono indipendentemente selezionati H; e Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene. In un'altra forma di realizzazione della Formula (IV), A^1 è $C(A^2)$; A^2, G^1, E^1, e D^1 sono indipendentemente selezionati H; e Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono eteroarene.

In una forma di realizzazione di Formula (VI), R^1 è R^4 oppure R^5. In una forma di realizzazione di Formula (VI), R^1 è R^4. In una forma di realizzazione di Formula (VI), R^1 è R^5. In una forma di realizzazione di Formula (VI), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile. In una forma di realizzazione di Formula (VI), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile oppure eterocicloalchile. In una forma di realizzazione di Formula (VI), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile. In una forma di realizzazione di Formula (VI), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile.

In una forma di realizzazione di Formula (VI), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui R^4 è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è sostituito con R^{57} oppure $N(R^{57})_2$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; e R^{57} è R^{60}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^1 è R^4; R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{60}; e R^{60} è eterocicloalchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^1 è R^4; R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{60}; R^{60} è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è morfolinile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è sostituito con $N(R^{57})_2$. In un'altra forma di realizzazione della

Formula (VI), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con $N(R^{57})_2$. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con $N(R^{57})_2$; R^{57} è R^{61}; e R^{61} è alchile che è non sostituito oppure sostituito con R^{62}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{61}; e R^{61} è alchile che è non sostituito oppure sostituito con R^{62}; R^{62} è R^{65}; e R^{65} è cicloalchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^1 è R^4; e R^4 è cicloalchile; in cui l'anello cicloalchile è cicloesile; e in cui l'anello cicloesile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{61}; e R^{61} è alchile che è sostituito con R^{62}; R^{62} è R^{65}; e R^{65} è ciclopropile.

In una forma di realizzazione di Formula (VI), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile; in cui R^4 è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è sostituito con R^{57}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^1 è R^4; e R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello eterocicloalchile è sostituito con R^{57}; e R^{57} è R^{60} oppure R^{61}. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^1 è R^4; R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello piperdinile o piperizinile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{60} oppure R^{61}; R^{60} è eterocicloalchile; e R^{61} è alchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^1 è R^4; R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello piperdinile o piperizinile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{60}; R^{60} è eterocicloalchile; in cui the eterocicloalchile è tetraidropiranile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^1 è R^4; R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e in cui l'anello piperdinile o piperizinile è sostituito con R^{57}; R^{57} è R^{61}; R^{61} è alchile; e l'alchile è metile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^1 è R^4; R^4 è eterocicloalchile; in cui l'anello eterocicloalchile è piperdinile oppure piperizinile; e

in cui l'anello piperdinile o piperizinile è sostituito con C(O)OR^{57}; R^{57} è R^{61}; R^{61} è alchile; e l'alchile è metile.

In una forma di realizzazione di Formula (VI), R^1 è R^5; e R^5 è alchile che è non sostituito oppure sostituito. In una forma di realizzazione di Formula (VI), R^1 è R^5; e R^5 è alchile che è non sostituito oppure sostituito con R^7, OR^7, OH, CN, oppure F. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^1 è R^5; e R^5 è alchile che è sostituito con R^7, OR^7, NHR^7, oppure $N(R^7)_2$.

In una forma di realizzazione di Formula (VI), R^7 è R^8, R^9, R^{10} oppure R^{11} che sono non sostituiti oppure sostituiti come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^7 è R^8 che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^7 è R^9 che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^7 è R^{10} che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^7 è R^{11} che è non sostituito oppure sostituito come qui definito.

In una forma di realizzazione di Formula (VI), R^8 è fenile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito.

In una forma di realizzazione di Formula (VI), R^9 è eteroarile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^9 è furanile; che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^9 è furanile; che è non sostituiti.

In una forma di realizzazione di Formula (VI), R^{10} è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile, eterocicloalchile che sono non sostituiti oppure sostituiti come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^{10} è eterocicloalchile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^{10} è tetraidrofuranile, tetraidropiranile, morfolinile, diossanile, ossetanile, piperdinile, oppure pirrolidinile; che

sono non sostituiti oppure sostituiti come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^{10} è tetraidropiranile; che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^{10} è morfolinile; che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^{10} è cicloalchile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^{10} è cicloalchile che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^{10} è cicloesile, ciclopropile, ciclobutile, oppure biciclo[2.2.1]eptanile, che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^{10} è eterocicloalchile che è fuso con R^{10A}; e R^{10A} è eteroarene. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^{10} è 5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]piridinile.

In una forma di realizzazione di Formula (VI), R^{11} è alchile, alchenile oppure alchinile che sono non sostituiti oppure sostituiti come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^{11} è alchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^{11} è metile; che è non sostituito oppure sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^{11} è alchile; che è sostituito come qui definito. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^{11} è alchile; che è sostituito con R^{12}, OR^{12}, oppure CF_3. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^{11} è alchile, che è sostituito con OR^{12}; R^{12} è R^{16}; e R^{16} è alchile. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^{11} è alchile; che è sostituito con CF_3. In un'altra forma di realizzazione della Formula (VI), R^{11} è alchile, che è sostituito con R^{12}; R^{12} è R^{14}; e R^{14} è eteroarile.

In una forma di realizzazione di Formula (VI),

n, p, r, e q sono ciascuno 0;

A^1 è N oppure $C(A^2)$;

A^2 è H, F, Br, I, oppure Cl;

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

D^1 è H, F, Br, I, oppure Cl;

E^1 è H; e

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

Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene, eteroarene, oppure eterocicloalchene; e

A^2, D^1, ed e^1 sono indipendentemente selezionati H;

R^1 è R^4 oppure R^5;

R^4 è cicloalchile, oppure eterocicloalchile;

R^5 è alchile, oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra R^7, OR^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^7 è R^8, R^9, R^{10}, oppure R^{11};

R^8 è fenile;

R^9 è eteroarile;

R^{10} è cicloalchile, cicloalchenile, oppure eterocicloalchile; ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{10A}, R^{10A} è eteroarene;

R^{11} è alchile ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra R^{12}, OR^{12} oppure CF_3 indipendentemente selezionati;

R^{12} è R^{14} oppure R^{16};

R^{14} è eteroarile;

R^{16} è alchile;

R^{17} è R^{21};

R^{21} è alchile, oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra R^{22}, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{22} è R^{25};

R^{25} è eterocicloalchile;

in cui le componenti cicliche rappresentate da Y^1 e B^1 insieme, R^4, R^8, R^{10}, e R^{25}, sono indipendentemente non sostituiti, ulteriormente non sostituiti, sostituiti oppure ulteriormente sostituiti con uno o due o tre o quattro o cinque tra R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, SO_2R^{57}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$,$C(O)N(R^{57})_2$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, OH, CN, (O), F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{57A} è spiroalchile, oppure spiroeteroalchile;

R^{57} è R^{58}, R^{60} oppure R^{61};

R^{58} è fenile;

R^{60} è cicloalchile, oppure eterocicloalchile;

R^{61} è alchile che è non sostituito oppure sostituito con uno oppure due oppure tre tra R^{62}, OR^{62}, $N(R^{62})_2$, C(O)OH, CN, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{62} è R^{65} oppure R^{66};

R^{65} è cicloalchile, oppure eterocicloalchile;

R^{66} è alchile che è non sostituito oppure sostituito con OR^{67};

R^{67} è alchile;

in cui le componenti cicliche rappresentate da R^{57A}, R^{58}, e R^{60} sono non sostituiti oppure sostituiti con uno o due o tre o quattro tra R^{68}, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{68} è R^{71} oppure R^{72};

R^{71} è eterocicloalchile; e

R^{72} è alchile, che è non sostituito oppure sostituito con uno oppure due F.

Ancora un'altra forma di realizzazione riguarda un composto avente Formula (VI), che è

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

and loro sali terapeuticamente accettabili.

Composizioni farmaceutiche, Terapie di combinazione, Metodi di trattamento e somministrazione.

Un'altra forma di realizzazione comprende composizioni farmaceutiche comprendenti un composto avente Formula (II) e un eccipiente.

Ancora un’altra forma di realizzazione comprende un quantitativo terapeuticamente efficace di un composto avente Formula (II) per uso nel trattare il cancro in un mammifero.

Ancora un’altra forma di realizzazione comprende un quantitativo terapeuticamente efficace di un composto avente Formula (II) per uso nel trattare una malattia autoimmune in un mammifero.

Ancora un’altra forma di realizzazione riguarda composizioni per trattare malattie nelle quali sono espresse le proteine antiapoptotiche Bcl-2, dette composizioni comprendendo un eccipiente e un quantitativo terapeuticamente efficace del composto avente Formula (II).

Ancora un’altra forma di realizzazione riguarda un quantitativo terapeuticamente efficace di un composto avente Formula (II) per uso nel trattare una malattia in un paziente durante la quale sono espresse proteine antiapoptotiche Bcl-2.

Ancora un’altra forma di realizzazione riguarda composizioni pe trattare cancro alla vescica, cancro al cervello, cancro al seno, cancro al midollo spinale, cancro cervicale, leucemia linfocitica cronica, cancro colorettale, cancro esofageo, cancro epatocellulare, leucemia linfoblastica, linfoma follicolare, malignità linfoidi originate da cellule T o da cellule B, melanoma, leucemia mielogena, mieloma, cancro orale, cancro ovarico, cancro al polmone non a piccole cellule, cancro alla prostata, cancro al polmone a piccole cellule oppure cancro alla milza, dette composizioni comprendendo un eccipiente e un quantitativo terapeuticamente efficace del composto avente Formula (II).

Ancora un’altra forma di realizzazione riguarda un quantitativo terapeuticamente efficace di un composto avente Formula (II) per uso nel trattare cancro alla vescica, cancro al cervello, cancro al seno, cancro al midollo spinale, cancro cervicale, leucemia

linfocitica cronica, cancro colorettale, cancro esofageo, cancro epatocellulare, leucemia linfoblastica, linfoma follicolare, malignità linfoidi originate da cellule T o da cellule B, melanoma, leucemia mielogena, mieloma, cancro orale, cancro ovarico, cancro al polmone non a piccole cellule, cancro alla prostata, cancro al polmone a piccole cellule oppure cancro alla milza in un paziente.

Ancora un'altra forma di realizzazione riguarda composizioni pe trattare malattie durante le quali sono espresse proteine antiapoptotiche Bcl-2, dette composizioni comprendendo un eccipiente e un quantitativo terapeuticamente efficace del composto avente Formula (II) e un quantitativo terapeuticamente efficace di un agente terapeutico aggiuntivo oppure più di un agente terapeutico aggiuntivo.

Ancora un'altra forma di realizzazione riguarda un quantitativo terapeuticamente efficace di un composto avente Formula (II) e un quantitativo terapeuticamente efficace di un agente terapeutico aggiuntivo oppure più di un agente terapeutico aggiuntivo per uso nel trattare malattie in un paziente durante le quali sono espresse proteine antiapoptotiche Bcl-2.

Ancora un'altra forma di realizzazione riguarda composizioni pe trattare cancro alla vescica, cancro al cervello, cancro al seno, cancro al midollo spinale, cancro cervicale, leucemia linfocitica cronica, cancro colorettale, cancro esofageo, cancro epatocellulare, leucemia linfoblastica, linfoma follicolare, malignità linfoidi originate da cellule T o da cellule B, melanoma, leucemia mielogena, mieloma, cancro orale, cancro ovarico, cancro al polmone non a piccole cellule, leucemia linfocitica cronica, mieloma, cancro alla prostata, cancro al polmone a piccole cellule oppure cancro alla milza, dette composizioni comprendendo un eccipiente e un quantitativo terapeuticamente efficace del composto avente Formula (II) e un quantitativo terapeuticamente efficace di un agente terapeutico aggiuntivo oppure più di un agente terapeutico aggiuntivo.

Ancora un'altra forma di realizzazione riguarda un quantitativo terapeuticamente efficace del composto avente Formula (II) e un quantitativo terapeuticamente efficace di

un agente terapeutico aggiuntivo oppure più di un agente terapeutico aggiuntivo per uso nel trattare cancro alla vescica, cancro al cervello, cancro al seno, cancro al midollo spinale, cancro cervicale, leucemia linfocitica cronica, cancro colorettale, cancro esofageo, cancro epatocellulare, leucemia linfoblastica, linfoma follicolare, malignità linfoidi originate da cellule T o da cellule B, melanoma, leucemia mielogena, mieloma, cancro orale, cancro ovarico, cancro al polmone non a piccole cellule, leucemia linfocitica cronica, mieloma, cancro alla prostata, cancro al polmone a piccole cellule oppure cancro alla milza in un paziente.

Metaboliti di composti aventi Formula (II), prodotti mediante procedimenti metabolici in vitro oppure in vivo, possono anche avere utilità nel trattare malattie associate alle proteine Bcl-2 antiapoptotiche.

Alcuni composti precursori che possono essere metabolizzati in vitro oppure in vivo a formare composti aventi Formula (II) possono avere anch'essi utilità nel trattare malattie associate all'espressione di proteine Bcl-2 antiapoptotiche.

Composit aventi Formula (II) possono esistere come sali acidi di addizione, sali basici di addizione o zwitterioni. Sali dei composti sono preparati durante l'isolamento o dopo la purificazione dei composti. Sali acidi di addizione dei composti sono quelli derivati dalla reazione dei composti con un acido. Ad esempio i sali acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, benzensolfonato, bisolfato, butirrato, canforato, canforsolfonato, digluconato, formato, fumarato, glicerofosfato, glutammato, emisolfato, eptanoato, esanoato, idrocloruro, idrobromuro, idroioduro, lattobionato, lattato, maleato, mesitilensolfonato, metansolfonato, naftilensolfonato, nicotinato, ossalato, pamoato, pectinato, persolfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacetico, trifluoroacetico, para-toluensolfonato, e undecanoato dei composti sono considerati come compresi in questa invenzione. Sali di addizione basici dei composti sono quelli derivati dalla reazione dei composti con idrossido, carbonato oppure bicarbonato di cationi come litio, sodio, potassio, calcio, e magnesio.

I composti aventi Formula (II) possono essere somministrati, ad esempio, per bocca, per via oftalmica, oralmente, osmoticamente, per via parenterale (intramuscolare, intraperitoneale intrasternale, endovenosa, sottocutanea) rettale, topica, transdermica o vaginale.

Quantitativi terapeuticamente efficaci di composti aventi Formula (II) dipendono da chi riceve il trattamento, dal disturbo trattato e dalla sua severità, dalla composizione che contiene il composto, dal tempo di somministrazione, dalla via di somministrazione, dalla durata del trattamento, dalla potenza del composto, dalla sua velocità di clearance e dal fatto se è co-somministrata o meno un'altra droga. La quantità di un compost di questa invenzione avente Formula (II) utilizzata per preparare una composizione da somministrare giornalmente ad un paziente in dose singola o in dosi divise è da circa 0.03 a circa 200 mg/kg peso corporeo. Composizioni a singola dose contengono queste quantità o una combinazione di loro sottomultipli.

I composti aventi Formula (II) possono essere somministrati con o senza un eccipiente. Gli eccipienti includono, ad esempio, l'incapsulamento di materiali o additivi come acceleratori di assorbimento, antiossidanti, leganti, tamponi, agenti di rivestimento, agenti disintegranti, emulsionanti, estensori, riempitivi, agenti aromatizzanti, umettanti, lubrificanti, profumi, conservanti, propellenti, agenti di rilascio, agenti sterilizzanti, dolcificanti, solubilizzanti, agenti umettanti e loro miscele.

Eccipienti per la preparazione di composizioni comprendenti un composto avente Formula (II) da somministrare per via orale in forma di dosaggio solido includono, ad esempio, agar, acido alginico, idrossido di alluminio, alcole benzilico, benzil benzoato, 1,3-butilenglicole, carbomeri, olio di ricino, cellulosa, acetato di cellulosa, burro di cacao, amido di mais, olio di mais, olio di semi di cotone, cross-povidone, digliceridi, etanolo, etilcellulosa, etillaureato, etiloleato, esteri degli acidi grassi, gelatina, olio di germe, glucosio, glicerolo, olio di arachidi, idrossipropilmetilcellulosa, isopropanolo, soluzione salina isotonica, lattosio, idrossido di magnesio, stearato di magnesio, malto,

mannitolo, monogliceridi, olio di oliva, olio di arachidi, sali fosfati di potassio, amido di patata, povidone, propilenglicole, Soluzione di Ringer, olio di girasole, olio di sesamo, sodio carbossimetilcellulosa, sali fosfati di sodio, sodiolaurilsolfato, sodio sorbitolo, olio di semi di soia, acidi stearici, stearilfumarato, saccarosio, tensioattivi, talco, tragacanto, alcol tetraidrofurfurilico, trigliceridi, acqua, e loro miscele. Eccipienti per la preparazione di composizioni comprendenti un composto di questa invenzione avente Formula (I) da somministrare per via oftalmica o orale in forme di dosaggio liquido includono, ad esempio, 1,3-butilenglicole, olio di ricino, olio di mais, olio di semi di cotone, etanolo, esteri degli acidi grassi del sorbitano, olio di semi, olio di arachidi, glicerolo, isopropanolo, olio di oliva, polietilenglicoli, propilenglicole, olio di sesamo, acqua e loro miscele. Eccipienti per la preparazione di composizioni comprendenti un composto di questa invenzione avente Formula (II) da somministrare per via osmotica includono, ad esempio, clorofluoroidrocarburi, etanolo, acqua e loro miscele. Eccipienti per la preparazione di composizioni comprendenti un composto di questa invenzione avente Formula (II) da somministrare per via parenterale includono, ad esempio, 1,3-butanediolo, olio di ricino, olio di mais, olio di semi di cotone, destrosio, olio di semi, olio di arachidi, liposomi, acido oleico, olio di oliva, olio di arachidi, Soluzione di Ringer, olio di girasole, olio di sesamo, olio di semi di soia, U.S.P. oppure soluzione di cloruro isotonica, acqua e loro miscele. Eccipienti per la preparazione di composizioni comprendenti un composto di questa invenzione avente Formula (II) da somministrare per via rettale o vaginale includono, ad esempio, burro di cacao, polietilenglicole, cera e loro miscele.

Ci si aspetta che i composti aventi Formula (II) siano utili quando utilizzati con agenti alchilanti, inibitori dell'angiogenesi, anticorpi, antimetaboliti, antimicotici, antiproliferativi, antivirali, inibitori dell'aurora chinasi, altri inibitori di promotori dell'apoptosi (ad esempio, Bcl-xL, Bcl-w e Bfl-1), attivatori del pathway dei recettori death, inibitori della Bcr-Abl chinasi, anticorpi BiTE (Bi-Specific T cell Engager), coniugati farmaco anticorpo, modificatori della risposta biologica, inibitori di chinasi ciclina-indipendenti, inibitori del ciclo cellulari, inibitori della cicloossigenasi-2, DVD, inibitori del recettore dell'oncogene della leucemia virale (ErbB2), inibitori del fattore di crescita, inibitori della heat shock

protein (HSP)-90, inibitori della istone deacetilasi (HDAC), terapie ormonali, immunologiche, inibitori di inibitori di proteine apoptotiche (IAP), antibiotici intercalanti, inibitori di chinasi, inibitori della chinesina, inibitori di Jak2, inibitori dei bersagli della rapamicina di mammifero, microRNA, inibitori della chinasi regolata dal segnale extracellulare attivato da mitogeno, proteine a legame multivalente, farmaci anti infiammatori non steroidei (NSAID), inibitori della poli ADP (adenosin difosfato)-ribosio polimerasi (PARP), chemioterapici al platino, inibitori della chinasi polo-simile (Plk), inibitori della fosfoinositide-3 chinasi (PI3K), inibitori di proteosoma, analoghi purinici, analoghi pirimidinici, inibitori della tirosin chinasi di recettore, alcaloidi vegetali etinoidi/deltoidi, piccoli acidi ribonucleici inibitori (siRNA), inibitori di topoisomerasi, inibitori dell'ubiquitin ligasi, e simili, e in combinazione con uno o più di questi agenti.

Gli anticorpi BiTE sono anticorpi bi-specifici che spingono le cellule T ad attaccare le cellule tumorali legando simultaneamente le due cellule. Le cellule T quindi attaccando la cellula tumorale bersaglio. Esempi di anticorpi BiTE includono adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) e simili. Senza essere limitati dalla teoria, uno dei meccanismi con cui le cellule T inducono l'apoptosi della cellula tumorale bersaglio è mediante esocitosi dei componenti dei granuli citolitici, che includono perforina e granzima B. Questi dati suggeriscono che l'inibizione di Bcl-2 potrebbe aumentare gli effetti citotossici dati dalle cellule T quando bersagliate su cellule tumorali (V.R. Sutton, D.L. Vaux e J.A. Trapani, J. di Immunology 1997, 158 (12), 5783).

I siRNA sono molecole che hanno basi di RNA endogene oppure nucleotidi chimicamente modificati. Le modifiche non aboliscono l'attività cellulare ma piuttosto impartiscono una maggiore stabilità e/o una maggiore potenza cellulare. Esempi di modifiche chimiche includono gruppi fosforotioato, 2'-deossinucleotide, ribonucleotidi contenenti 2'-OCH_3, 2'-F-ribonucleotidi, 2'-metossietile ribonucleotidi, loro combinazioni e simili. I siRNA possono avere lunghezze variabili (ad esempio, 10-200 bps) e strutture variabili (ad esempio, a forcina, doppi/singoli filamenti, protuberanze, nick/gap, appaiamenti scorretti) e sono trattati nelle cellule a fornire silenziamento genico attivo. Un siRNA a doppio filamento (dsRNA) può avere lo stesso numero di nucleotidi su

ciascun filamento (terminazioni tronche) oppure terminazioni asimmetriche (sporgenze). La sporgenza di 1-2 nucleotidi può essere presente sul filamento senso e/o antisenso, così come può essere presente alle terminazioni 5'- e/o 3' di un dato filamento. Ad esempio, è stato dimostrato che i siRNA che bersagliano Mcl-1 aumentano l'attività di ABT-263, (e cioè, N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-cicloes-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsolfanil)metil)propil)ammino)-3-((trifluorometil)solfonil)benzensolfonammide) oppure ABT-737 (e cioè, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilammino)-1-((fenilsolfanil)metil)propil)ammino)-3-nitrobenzensolfonammide) in molteplici linee cellulari tumorali (Tse et. al, Cancer Research 2008, 68(9), 3421 e riferimenti ivi compresi).

Le proteine a legami multivalenti, sono proteine di legame che comprendono due o più siti di legame antigenici. Le proteine a legami multivalenti sono ingegnerizzati in modo da avere tre o più siti di legame antigenici e sono generalmente anticorpi che non si trovano in natura. Il termine "proteina a legame multispecifico" significa una proteina di legame in grado di legare due o più bersagli correlati o non correlati. Le proteine di legame a dominio doppio variabile (DVD) sono proteine a legame tetravalenti o multivalenti che comprendono due o più siti di legame antigenici. Tali DVD possono essere monospecifiche (e cioè, in grado di legare un antigene) oppure multispecifiche (e cioè in grado di legare due o più antigeni). Le proteine di legame DVD che comprendono due polipeptidi di catene pesanti DVD e due polipeptidi di catene leggere sono indicate come DVD Ig. Ciascuna metà di una Ig DVD comprende un polipeptide di catena pesante DVD, un polipeptide di catena leggera DVD, e due siti di legame di antigeni. Ciascun sito di legame comprende un dominio variabile di catena pesante e un dominio variabile di catena leggera con un totale di 6 CDR coinvolte nel legame dell'antigene per sito di legame antigenico.

Gli agenti alchilanti includono altretamine, AMD-473, AP-5280, apaziquone, bendamustine, brostallicin, busolfan, carboquone, carmustine (BCNU), clorambucil, CLORETAZINE® (laromustine, VNP 40101M), ciclofosfammide, decarbazine,

estramustine, fotemustine, glufosfammide, ifosfammide, KW-2170, lomustine (CCNU), mafosfammide, melphalan, mitobronitolo, mitolattolo, nimustine, N-ossido di mostarda di azoto, ranimustine, temozolomide, tiotepa, TREANDA® (bendamustine), treosolfan, rofosfammide e simili.

Inibitori delle angiotensine includono inibitori di tirosin chinasi di recettore endoteliale specifico (Tie-2), inibitori del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), inibitori del fattore di crescita 2 dell'insulina (IGFR-2), inibitori della metalloproteinasi-2 di matrice (MMP-2), inibitori della metalloproteinasi-9 di matrice (MMP-9), inibitori del recettore del fattore di crescita derivato da piastrine (PDGFR), analoghi della trombospondina, inibitori del recettore della tirosin chinasi del recettore del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR) e simili.

Antimetaboliti includono ALIMTA® (pemetrexed disodio, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabine), carmofur, LEUSTAT® (cladribine), clofarabina, citarabina, citarabina ocfosfato, citosin arabinoside, decitabina, deferossammina, dossifluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carbossammide), enocitabina, etnilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracile da solo o in combinazione con leucovorin, GEMZAR® (gemcitabina), idrossiurea, ALKERAN®(melphalan), mercaptopurina, 6-mercaptopurina riboside, metotrexato, acido micofenolico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexolo, pentostatin, raltitrexed, Ribavirin, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurin, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT e simili.

Antivirali includono ritonavir, idrossiclorochina e simili.

Inibitori dell'aurora chinasi includono ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inibitori della chinasi Aurora A-specifici, inibitori della chinasi Aurora B-specifici e inibitori pan-Aurora chinasi e simili.

Inibitori della proteina Bcl-2 includono AT-101 ((-)gossypol), GENASENSE® (G3139 oppure oblimersen (oligonucleotide antisenso anti Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-

cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilammino)-1-((fenilsolfanil)metil)propil)ammino)-3-nitrobenzensolfonammide) (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-cicloes-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsolfanil)metil)propil)ammino)-3-((trifluorometil)solfonil)benzensolfonammide (ABT-263), GX-070 (obatoclax) e simili.

Inibitori della Bcr-Abl chinasi includono DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) e simili.

Inibitori di CDK includono AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridolo, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 e simili.

Inibitori di COX-2 includono ABT-963, ARCOSSIA® (etoricossib), BEXTRA® (valdecossib), BMS347070, CELEBREX® (celecossib), COX-189 (lumiracossib), CT-3, DERAMAXX® (deracossib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-solfamoilfenil-1H-pirrole), MK-663 (etoricossib), NS-398, parecossib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecossib) e simili.

Inibitori di EGFR includono ABX-EGF, immunoliposomi anti-EGFR, EGF-vaccine, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, IgA antibodies, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib oppure OSI-774), TP-38, proteine di fusione EGFR, TYKERB® (lapatinib) e simili.

Inibitori del recettore ErbB2 includono CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (HER2 vaccine), APC-8024 (HER-2 vaccine), anticorpo bi-specifico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, anticorpi trifunzionali bi-specifici AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 e simili.

Inibitori della istone deacetilasi includono depsipeptide, LAQ-824, MS-275, trapossina, acido suberoilanilide idrossamico (SAHA), TSA, acido valproico e simili.

Inibitori di HSP-90 includono 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (anticorpo ricombinante umano verso HSP-90), NCS-683664, PU24FCl, PU-3, radicicolo, SNX-2112, STA-9090 VER49009 e simili.

Inibitori di inibitori di proteine apoptotiche includono HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 e simili.

Coniugati farmaco anticorpo includono anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 e simili

Attivatori del pathway del recettore death includono TRAIL, anticorpi o altri agenti che bersagliano TRAIL oppure recettori death (ad esempio, DR4 e DR5) come Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 e trastuzumab.

Inibitori di chinesina includono inibitori Eg5 come AZD4877, ARRY-520; inibitori CENPE come GSK923295A e simili.

Inibitori JAK-2 includono CEP-701 (lesaurtinib), XL019 e INCB018424 e simili.

Inibitori MEK includono ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 e simili.

Inibitori mTOR includono AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inibitori ATP-competitivi TORC1/TORC2, inclusi PI-103, PP242, PP30, Torina 1 e simili.

I farmaci anti-infiammatori non steroidei includono AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofene), ORUDIS® (ketoprofene), RELAFEN® (nabumetone), FELDENE® (pirossicam), ibuprofene crema, ALEVE® (naprossene) e NAPROSYN® (naprossene), VOLTAREN® (diclofenac), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetin), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (ossaprozina) e simili.

Inibitori PDGFR includono C-451, CP-673, CP-868596 e simili.

I chemioterapici al platino includono cisplatino, ELOSSATIN® (ossaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatin), satraplatino, picoplatino e simili.

Inibitori di chinasi polo-simile includono BI-2536 e simili.

Inibitori della fosfoinositide-3 chinasi (PI3K) includono wortmannina, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 e simili.

Analoghi della trombospondina includono ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 e simili.

Inibitori di VEGFR includono AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (ribozima che inibisce l'angiogenesi (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) e Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474) e simili.

Antibiotici includono antibiotici intercalanti aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, annamicina, adriamicina, BLENOSSANE® (bleomicina), daunorubicina, CAELYX® oppure MIOCET® (doxorubicina liposomiale), elsamitrucina, epirbucina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina,

pirarubicina, rebeccamicina, stimalamer, streptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina e simili.

Inibitori di topoisomerasi includono aclarubicina, 9-amminocamptotecina, amonafide, amsacrine, becatecarina, belotecano, BN-80915, CAMPTOSAR® (irinotecano idrocloruro), camptotecina, CARDIOSSANO® (dexrazossina), diflomotecana, edotecarina, ELLENCE® oppure PHARMORUBICIN® (epirubicina), etoposide, exatecano, 10-idrossicamptotecina, gimatecano, lurtotecano, mitossantrone, orathecina, pirarbucina, pixantrone, rubitecano, sobuzossano, SN-38, tafluposide, topotecano e simili.

Anticorpi includono AVASTIN® (bevacizumab), anticorpi CD40-specifici, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticorpi IGF1R-specifici, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, anticorpi CD20 di tipo I e II e simili.

Le terapie ormonali includono ARIMIDEX® (anastrozole), AROMASIN® (exemestane), arzossifene, CASODEX® (bicalutammide), CETROTIDE® (cetrorelix), degarelix, deslorelin, DESOPAN® (trilostane), dexametasone, DROGENIL® (flutammide), EVISTA® (ralossifene), AFEMA™ (fadrozole), FARESTON® (toremifene), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozole), formestane, glucocorticoids, HECTOROL® (dossercalciferolo), RENAGEL® (sevelamer carbonato), lasofossifene, leuprolide acetato, MEGACE® (megesterolo), MIFEPREX® (mifepristone), NILANDRON™ (nilutammide), NOLVADEX® (tamossifen citrato), PLENAXIS™ (abarelix), prednisone, PROPECIA® (finasteride), rilostane, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH)), VANTAS® (Histrelin implant), VETORIL® (trilostano oppure modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) e simili.

Deltoidi e retinoidi includono seocalcitolo (EB1089, CB1093), lexacalcitrolo (KH1060), fenretinide, PANRETIN® (aliretinoin), ATRAGEN® (tretinoina liposomale), TARGRETIN® (bexarotene), LGD-1550 e simili.

Inibitori PARP includono ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 e simili.

Alcaloidi vegetali includono, ma non sono limitati a, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina e simili.

Inibitori di proteasoma includono VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 e simili.

Esempi di immunologici includono interferoni e altri agenti che stimolano il sistema immunitario. Gli interferoni includono interferone alfa, interferone alfa-2a, interferone alfa-2b, interferone beta, interferone gamma-la, ACTIMMLTNE® (interferone gamma-1b) oppure interferone gamma-nl, loro combinazioni e simili. Altri agenti includono ALFAFERONE® ,(IFN-α), BAM-002 (glutatione ossidato), BEROMUN® (tasonermin), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antigene citotossido di linfociti 4), decarbazina, denileukina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, alfa interferone di leucociti, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), melanoma vaccino, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicin), NELTPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, teceleukin, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (immunotherapeutic, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Specific Substance di Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclorodecaossido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleukin), ZADAXIN® (thymalfasin), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan) e simili.

Modificatori della risposta biologica sono agenti che modificano il meccanismo di difesa degli organismi viventi oppure le risposte biologiche come sopravvivenza, crescita oppure differenziamento delle cellule dei tessuti portandole ad avere un'attività antitumorale e includono krestin, lentinan, sizofiran, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex e simili.

Analoghi pirimidinici includono citarabina (ara C oppure Arabinoside C), citosina arabinoside, dossifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracil), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROSSATYL™ (triacetiluridine trossacitabina) e simili.

Analoghi purinici includono LANVIS® (tioguanina) e PURI-NETOL® (mercaptopurina).

Agenti antimicotici includono batabulin, epotilone D (KOS-862), N-(2-((4-idrossifenil)ammino)piridin-3-il)-4-metossibenzensolfonammide, ixabepilone (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilone, XRP-9881 (larotaxel), vinflunine, ZK-EPO (epotilone sintetico) e simili.

Inibitori di ubiquitin ligasi includono inibitori MDM2, come nutlins, inibitori NEDD8 come MLN4924 e simili.

I composti questa invenzione possono essere anche utilizzati come radiosensibilizzanti che aumentano l'efficacia della radioterapia. Esempi di radioterapia includono radioterapia a raggio esterno, teleterapia, brachiterapia, e radioterapia a sorgente sigillata, non sigillata e simili.

Inoltre, i composti aventi Formula (I) si possono combinare con altri composti chemioteralici come ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inibitore della farnesil transferase), ADVEXIN® (Ad5CMV-p53 vaccino), ALTOCOR® oppure MEVACOR® (lovastatin), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, RNA sintetico), APTOSYN® (exisulinde), AREDIA® (acido pamidronico), arglabino, L-asparaginasi, atamestano (1-metil-3,17-dione-androsta-1,4-diene), AVAGE® (tazarotene), AVE-8062 (derivato della combreastatina) BEC2 (mitumomab), cachectina oppure cachesina (fattore della necrosi tumorale), canvaxina (vaccino), CEAVAC® (vaccino tumorale), CELEUK® (celmoleukina), CEPLENE® (istammina diidrocloruro), CERVARIX® (vaccino papillomavirus umano), CHOP® (C: CYTOSSAN® (ciclofosfammide); H: ADRIAMICINA®

(idrossidoxorubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisone), CYPAT™ (coproterone acetato), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (domini catalitico e ditraslocazione della tossina difterica fusa mediante un linker al fattore di crescita epidermico umano) oppure TransMID-107R™ (tossine difteriche), dacarbazina, dactinomicina, acido 5,6-dimetilxantenone-4-acetico (DMXAA), eniluracile, EVIZON™ (squalammina lattato), DIMERICINE® (T4N5 lozione liposomica), discodermolide, DX-8951f (exatecan mesilato), enzastaurina, EPO906 (epitilone B), GARDASIL® (vaccino ricombinante papillomavirus umano quadrivalente (Tipi 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vaccino ganglioside coniugato), GVAX® (vaccino cancro alla prostata), alofuginone, isterelin, idrossicarbammide, acido ibandronico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), IL-13-pseudomonas esotossina, interferone-α, interferone-γ, JUNOVAN™ oppure MEPACT™ (mifamurtide), lonafarnib, 5,10-metilenetetraidrofolato, miltefosina (esadecilfosfocolina), NEOVASTAT®(AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexato glucuronato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (enzima ribonucleasico), ONCOPHAGE® (tratamento vaccino melanoma), ONCOVAX® (IL-2 Vaccine), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (farmaco cellulare una base di anticorpi), OVAREX® MAb (anticorpo monoclonale murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponine aglicone da ginseng comprendenti 20(S)protopanaxadiolo (aPPD) e 20(S)protopanaxatriolo (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vaccino tumorale in indagine), pegaspargase, PEG Interferone A, fenossodiolo, procarbazina, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomide), RSR13 (efaprossiral), SOMATLTLINE® LA (lanreotide), SORIATANE® (acitretin), staurosporina (Streptomyces staurospore), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexarotene), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfammide, TLK286), temilifene, TEMODAR® (temozolomide), tesmilifene, thalidomide, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (2-ammino-3,4-diidro-6-metil-4-osso-5-(4-piridiltio)chinazoline diidrocloruro), TNFERADE™ (adenovettorer: carried di DNA contenente il gene del fattore di necrosi tumorale-α), TRACLEER® oppure ZAVESCA® (bosentan), tretinoina (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (triossido di arsenico), VIRULIZIN®, ukrain (derivato di alcaloidi dalla pianta celidonia), vitaxin (anti-alfavbeta3 anticorpo), XCYTRIN® (motexafin gadolinio), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™

(paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedin), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazossano), ZOMETA® (acido zolendronico), zorubicina e simili.

Dati

La determinazione dell'utilità dei composti aventi Formula (II) come leganti e inibitori di proteine antiapoptotiche Bcl-2 è stata realizzata utilizzando il saggio di Time Resolved-Fluorescence Resonance Energy Transfer (TR-FRET). L'anticorpo Tb-anti-GST è stato comprato dalla Invitrogen (No.Catalogo PV4216).

Sintesi della sonda

Tutti i reagenti sono stati usati come ottenuti dal rivenditore a meno che non sia indicato diversamente. I reagenti per la sintesi dei peptidi che includono diisopropiletilammina (DIEA), diclorometano (DCM), N-metilpirrolidone (NMP), 2-(1H-benzotriazolo-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio esafluorofosfato (HBTU), N-idrossibenzotriazolo (HOBt) e piperidina sono stati ottenuti dalla Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA oppure American Bioanalytical, Natick, MA. Cartucce precaricate con 9-Fluorenilmetilossicarbonile (Fmoc) ammino acido (Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmor-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH) sono state ottenute da ABI oppure Anaspec, San Jose, CA. La resina di sintesi dei peptidi (resina Fmoc-Rink ammide MBHA) e Fmoc-Lys(Mtt)-OH sono stati ottenuti dalla Novabiochem, San Diego, CA. Il singolo-isomero 6-carbossifluorescein succinimidile estere (6-FAM-NHS) è stato ottenuto dalla Anaspec. L'acido trifluoroacetico (TFA) è stato ottenuto dalla Oakwood Products, West Columbia, SC. Tioanisolo, fenolo, triisopropilsilano (TIS), 3,6-diossa-1,8-ottanoditiolo (DODT) e isopropanolo sono stati ottenuti dalla Aldrich Cemical Co., Milwaukee, WI. Gli spettri di massa Matrix-assisted laser desorption ionization (MALDI-MS) sono stati registrati con un Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS). Gli spettri di massa elettrospray (ESI-MS) sono stati registrati su

un Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) in modalità sia positiva che negativa.

Procedura generale per la sintesi di peptidi in fase solida (SPPS)

I peptidi sono stati sintetizzati con, almeno, 250 µmoli in contenitori precaricati con resina su di un sintetizzatore peptidico usando cicli di appaiamento in scala 250 µmoli Fastmoc™. Le cartucce precaricate contenenti 1 mmole di amminoacidi Fmoc standard, eccetto per la posizione di attacco del fluoroforo, in cui è stata posta una 1 mmole di Fmoc-Lys(Mtt)-OH nella cartuccia, sono state usate con un monitoraggio di feedback di conduttività. L'acetilazione è stata realizzata utilizzando 1 mmole di acido acetico in una cartuccia in condizioni di appaiamento standard.

Rimozione del 4-Metiltritile (Mtt) dalla lisina

La resina dal sintetizzatore è stata lavata tre volte con DCM e mantenuta bagnata. Sono stati fatti fluire attraverso il letto della resina 150 ml di 95:4:1 diclorometano:triisopropilsilano: acido trifluoroacetico per 30 minuti. La miscela è diventata giallo intenso e poi si è sbiadita in giallo pallido. Sono stati fatti fluire attraverso il letto 100 ml di DMF per 15 minuti. La resina è stata quindi lavata tre volte con DMF e filtrata. Il test di ninidrina mostrava un forte segnale per ammina primaria.

Marcatura della resina con 6-Carbossifluoresceina-NHS (6-FAM-NHS)

La resina è stata trattata con 2 equivalenti 6-FAM-NHS in 1% DIEA/DMF e mescolata oppure agitata a temperatura ambiente per tutta la notte. A completamento, la resina è stata scolata, lavata tre volte con DMF, tre volte con (1× DCM e 1× metanolo) e asciugata a dare una resina arancione che era negativa al test ninidrina.

Procedura generale per taglio e deprotezione del peptide legato alla resina

I peptidi sono stati tagliati dalla resina mediante agitazione per 3 ore a temperatura ambiente in un cleavage cocktail costituito da 80% TFA, 5% acqua, 5% tioanisolo, 5% fenolo, 2.5% TIS, e 2.5% EDT (1 ml/0.1 g resina). La resina è stata rimossa mediante

filtrazione e sciacquando due volte con TFA. Il TFA è stato fatto evaporare dai filtrati e il prodotto è stato precipitato con etere (10 ml/0.1 g resina), recuperato mediante centrifugazione, lavato due volte con etere (10 ml/0.1 g resina) e asciugato a dare il peptide grezzo.

Procedura generale per la purificazione dei peptidi

I peptidi grezzi sono stati purificati su di un sistema di HPLC preparativa Gilson con il software Unipoint® analysis (Gilson, Inc., Middleton, WI) su di una colonna di compressione radiale contenete due 25 × 100 mm segmenti impacchettati con particelle Delta-Pak™ C18 15 µm con dimensione pori 100 Å ed eluiti con uno dei metodi a gradiente elencati sotto. Da uno a due millilitri della soluzione di peptidi grezza (10 mg/ml in 90% DMSO/acqua) sono stati purificati mediante iniezione. I picchi contenenti il prodotto/i prodotti da ciascuna corsa sono stati riuniti e liofilizzati. Tutte le corse preparative sono state fatte a 20 ml/min con eluenti come tampone A: 0.1% TFA-acqua e tampone B: acetonitrile.

Procedura generale per HPLC analitica

L'HPLC analitica è stata realizzata su di un sistema Hewlett-Packard 1200 series con un detector diodo-array e un detector di fluorescenza Hewlett-Packard 1046A con il software HPLC 3D ChemStation versione A.03.04 (Hewlett-Packard. Palo Alto, CA) su di una colonna 4.6 x 250 mm YMC impacchettata con particelle ODS-AQ 5 µm con una dimensione di pori 120 A ed eluito con uno dei metodi a gradiente elencati sotto dopo pre-equilibrazione alle condizioni di inizio per 7 minuti. Gli eluenti erano tampone A: 0.1% TFA-acqua e tampone B: acetonitrile. La velocità di flusso per tutti i gradienti era 1 ml/min.

F-Bak: Peptide Probe Acetil-GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-INR-NH_2 (SEQ ID NO:1)

La resina Fmoc-Rink ammide MBHA è stata estesa utilizzando la procedura di sintesi peptidica generale a fornire il peptide protetto legato alla resina (1.020 g). Il gruppo Mtt è stato rimosso, marcato con 6-FAM-NHS e tagliato e deprotetto come qui descritto

sopra a dare il prodotto grezzo come solido arancione (0.37 g). Questo prodotto è stato purificato mediante RP-HPLC. Le frazioni attraverso il picco maggiore sono state saggiate mediante RP-HPLC analitica, e le frazioni pure sono state isolate e liofilizzate fornendo il composto del titolo (0.0802 g) come solido giallo; MALDI-MS m/z = 2137.1 $[(M+H)^+]$.

Sintesi alternativa del Peptide Probe F-Bak: Acetil-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO:2)INR-NH_2

Il peptide protetto è stato assemblato su resina 0.25 mmoli Fmoc-Rink ammide MBHA (Novabiochem) su di un sintetizzatore peptidico automatico Applied Biosystems 433A con Fastmoc™ cicli di appaiamento utilizzando cartucce pre-caricate con 1 mmole di amminoacidi, eccetto che per la lisina marcata con fluoresceina(6-FAM), in cui 1 mmole Fmoc-Lys(4-metiltritil) è stata pesata nella cartuccia. Il gruppo acetile N-terminale è stato incorporato mettendo 1 mmole di acido acetico in una cartuccia e appaiando come descritto qui sopra. La rimozione selettiva del gruppo 4-metiltritile è stata realizzata con una soluzione di 95:4:1 DCM:TIS:TFA (v/v/v) fatta passare attraverso la resina per 15 minuti, seguito da bloccaggio con un flusso di dimetilformammide. Il singolo-isomero 6-carbossifluorescein-NHS è stato fatto reagire con la catena laterale della lisina in 1% DIEA in DMF e il completamento confermato con saggio ninidrina. Il peptide è stato tagliato dalla resina e le catene laterali sono state deprotette trattando con 80:5:5:5:2.5:2.5 TFA/acqua/fenolo/ tioanisolo/triisopropilsilano: 3,6-diossa-1,8-ottanoditiolo (v/v/v/v/v/v), e il peptide grezzo è stato recuperato mediante precipitazione con dietiletere. Il peptide grezzo è stato purificato mediante cromatografia liquida a fase inversa ad alta performance, e la sua purezza e identità sono state confermate mediante cromatografia liquida analitica a fase inversa ad alta performance e spettrometria di massa matrix-assisted laser-desorption (m/z = 2137.1 ($(M+H)^+$)).

Saggio Time Resolved-Fluorescence Resonance Energy Transfer (TR-FRET)

Sono stati diluiti in serie composti rappresentativi in dimetilsolfossido (DMSO) iniziando a 50 µM (2x concentrazione iniziale; 10% DMSO) e 10 µl sono stati trasferiti su di una piastra a 384 pozzetti. Quindi sono stati aggiunti 10 µl di una miscela

proteina/probe/anticorpo a ciascun pozzetto alle concentrazioni finali elencate in Tabella 1. I campioni sono quindi miscelati su di un agitatore per 1 minuto e incubati altre tre ore a temperatura ambiente. Per ciascun saggio, il probe/anticorpo e proteina/probe/anticorpo sono stati inclusi su ciascuna piastra di saggio come controlli negativo e positivo rispettivamente. La fluorescenza è stata misurata con Envision (Perkin Elmer) usando un filtro di eccitazione a 340/35 nm e filtri di emissione 520/525 (F-Bak peptide) e 495/510 nm (anticorpo anti-istidina marcato con Tb). Le costanti di dissociazione (K_i) sono mostrate nella Tabella 2 sotto e sono state determinate usando l'equazione di Wang (Wang Z.-X., An Exact Mathematical Expression for Describing Competitive Binding of two Different Ligands to A Protein Molecule. FEBS Lett. 1995, 360:111-4).

Tabella 1. Proteina, Probe e Anticorpo usati per i saggi TR-FRET

Proteina	Probe	Proteina (nM)	Probe (nM)	Anticorpo	Anticorpo (nM)
GST-Bcl-2	F-Bak Peptide Probe Acetil-GQVGRQLAIIGDK(6-FAM) INR-ammide (SEQ ID No: 1)	1	100	Tb-anti-GST	1
6-FAM = 6- carbossifluoresceina.; Tb = terbio; GST = glutatione S-trasferasi					

I campioni sono quindi stati miscelati su un agitatore per 1 minuto e incubati per altre 3 ore a temperatura ambiente. Per ciascun saggio, il probe/anticorpo e proteina/probe/anticorpo sono stati inclusi su ciascuna piastra di saggio come controlli negativi e positivi rispettivamente. La fluorescenza è stata misurata con Envision (Perkin Elmer) usando un filtro di eccitazione a 340/35 nm e filtri di emissione 520/525 (F-Bak peptide) e 495/510 nm (anticorpo anti-istidina marcato con Tb).

Le costanti di inibizione (K_i) per i composti dell'invenzione sono mostrate nella tabella 2 sotto. Quando la K_i per un composto è rappresentata come "<" (meno di) un certo valore numerico, s'intende che il valore di affinità di legame (ad esempio, per Bcl-2) è inferiore al limite di rivelazione del saggio utilizzato. Le costanti di inibizione sono state

determinate utilizzando l'equazione di Wang (Wang Zx,. An Exact Mathematical Expression for Describing Competitive Binding of two Different Ligands to A Protein Molecule. FEBS Lett. 1995, 360:111-4).

Tabella 2. TR-FRET legame Bcl-2 K_i (μM)

ESEMPIO #	Ki	ESEMPIO #	Ki
1	0.000225	190	0.000026
2	< 0.000010	191	< 0.000010
3	0.000013	192	< 0.000010
4	< 0.000010	193	< 0.000010
5	< 0.000010	194	< 0.000010
6	0.000018	195	< 0.000010
7	0.00492	196	< 0.000010
8	0.000153	197	< 0.000010
9	< 0.000010	198	< 0.000010
10	< 0.000010	199	< 0.000010
11	0.000016	200	< 0.000010
12	< 0.000010	201	0.000014
13	< 0.000010	202	< 0.000010
14	0.002798	203	< 0.000010
15	< 0.000010	204	< 0.000010
16	0.000219	205	< 0.000010
17	0.00009	206	0.000036
18	0.000017	207	0.00003
19	0.000226	208	0.000104
20	0.000181	209	< 0.000010

ESEMPIO #	Ki	ESEMPIO #	Ki
21	0.000912	210	0.000011
22	0.000291	211	0.000058
23	0.000083	212	0.0001330
24	< 0.000010	213	< 0.000010
25	< 0.000010	214	< 0.000010
26	0.000011	215	< 0.000010
27	0.000134	216	< 0.000010
28	< 0.000010	217	< 0.000010
29	< 0.000010	218	0.000013
30	< 0.000010	219	0.001192
31	< 0.000010	220	0.000988
32	< 0.000010	221	0.000049
33	< 0.000010	222	0.000938
34	0.00001	223	0.000053
35	< 0.000010	224	< 0.000010
36	0.000017	225	0.000196
37	< 0.000010	226	0.000139
38	0.0003	227	< 0.000010
39	0.000012	228	0.026761
40	< 0.000010	229	0.002109
41	< 0.000010	230	0.000031
42	0.000439	231	0.000770
43	0.000012	232	0.001631
44	< 0.000010	233	0.001654

ESEMPIO #	Ki	ESEMPIO #	Ki
45	< 0.000010	234	0.000115
46	0.000935	235	0.000023
47	< 0.000010	236	0.000033
48	< 0.000010	237	0.000024
49	0.000074	238	< 0.000010
50	0.000021	239	0.000026
51	< 0.000010	240	< 0.000010
52	0.000114	241	< 0.000010
53	< 0.000010	242	0.000057
54	0.002071	243	0.000546
55	< 0.000010	244	0.000281
56	0.000037	245	0.000015
57	0.000063	246	0.000144
58	< 0.000010	247	0.000019
59	0.000203	248	0.000029
60	< 0.000010	250	0.000412
61	0.000091	251	0.000571
62	< 0.000010	252	< 0.000010
63	< 0.000010	253	0.000052
64	< 0.000010	254	< 0.000010
65	< 0.000010	255	< 0.000010
66	< 0.000010	256	< 0.000010
67	< 0.000010	257	0.000052
68	0.000012	258	< 0.000010

ESEMPIO #	Ki	ESEMPIO #	Ki
69	0.001157	259	< 0.000010
70	0.003964	260	0.000016
71	0.00001	261	0.000134
72	< 0.000010	262	< 0.000010
73	< 0.000010	263	0.000156
74	0.000029	264	0.000036
75	< 0.000010	265	< 0.000010
76	0.000196	266	< 0.000010
77	0.000213	267	0.000035
78	< 0.000010	268	< 0.000010
79	< 0.000010	269	0.000016
80	< 0.000010	270	< 0.000010
81	< 0.000010	271	0.000039
82	0.000328	272	0.000031
83	0.000071	273	0.000035
84	0.000123	274	0.000040
85	0.000391	275	< 0.000010
86	0.000498	276	< 0.000010
87	0.000618	277	< 0.000010
88	0.000672	278	0.000252
89	0.000073	279	0.000035
90	0.000013	280	0.000071
91	0.000487	281	0.000145
92	0.000128	282	< 0.000010

ESEMPIO #	Ki	ESEMPIO #	Ki
93	0.003461	283	< 0.000010
94	0.000678	284	0.000024
95	0.000014	285	< 0.000010
96	0.000014	286	< 0.000010
97	0.000017	287	0.000081
98	< 0.000010	288	0.000251
99	0.000233	289	0.000090
100	< 0.000010	290	< 0.000010
101	0.000021	291	< 0.000010
102	0.000094	292	0.000190
103	< 0.000010	293	0.000093
104	0.000016	294	0.000046
105	< 0.000010	295	< 0.000010
106	0.000895	296	0.000512
107	0.000035	297	0.000174
108	< 0.000010	298	< 0.000010
109	0.000127	299	0.000039
110	0.000557	300	0.001627
111	< 0.000010	301	0.002065
112	< 0.000010	302	0.000332
113	< 0.000010	303	0.000044
114	< 0.000010	304	nd
115	< 0.000010	305	0.000033
116	< 0.000010	306	0.002067

ESEMPIO #	Ki	ESEMPIO #	Ki
117	< 0.000010	307	0.000130
118	< 0.000010	308	0.000141
119	< 0.000010	309	0.000023
120	< 0.000010	310	0.000165
121	< 0.000010	311	< 0.000010
122	< 0.000010	312	< 0.000010
123	< 0.000010	313	0.001102
124	< 0.000010	314	0.000042
125	< 0.000010	315	0.000052
126	< 0.000010	316	0.000601
127	< 0.000010	317	< 0.000010
128	< 0.000010	318	< 0.000010
129	0.000002	319	< 0.000010
130	< 0.000010	320	< 0.000010
131	< 0.000010	321	< 0.000010
132	< 0.000010	322	< 0.000010
133	< 0.000010	323	0.000104
134	< 0.000010	324	< 0.000010
135	< 0.000010	325	< 0.000010
136	< 0.000010	326	< 0.000010
137	< 0.000010	327	< 0.000010
138	< 0.000010	328	< 0.000010
139	< 0.000010	329	0.000030
140	< 0.000010	330	< 0.000010

ESEMPIO #	Ki	ESEMPIO #	Ki
141	< 0.000010	331	0.001086
142	0.00013	332	0.000621
143	< 0.000010	333	0.000511
144	< 0.000010	334	0.000572
145	< 0.000010	335	0.000150
146	< 0.000010	336	0.000198
147	< 0.000010	337	< 0.000010
148	< 0.000010	338	0.000013
149	< 0.000010	339	0.000036
150	< 0.000010	340	< 0.000010
151	0.000017	341	< 0.000010
152	< 0.000010	342	< 0.000010
153	< 0.000010	343	< 0.000010
154	< 0.000010	344	< 0.000010
155	0.000059	345	< 0.000010
156	< 0.000010	346	0.000042
157	< 0.000010	347	0.000013
158	< 0.000010	348	0.000034
159	< 0.000010	349	0.000023
160	< 0.000010	350	< 0.000010
161	< 0.000010	351	< 0.000010
162	< 0.000010	352	0.000014
163	< 0.000010	353	< 0.000010
164	< 0.000010	354	0.000010

ESEMPIO #	Ki	ESEMPIO #	Ki
165	< 0.000010	355	0.000014
166	< 0.000010	356	0.000039
167	< 0.000010	357	< 0.000010
168	< 0.000010	358	< 0.000010
169	0.000021	359	< 0.000010
170	0.000022	360	< 0.000010
171	< 0.000010	361	< 0.000010
172	< 0.000010	362	0.000016
173	< 0.000010	363	0.000017
174	< 0.000010	364	< 0.000010
175	0.000119	365	< 0.000010
176	0.000023	366	0.000024
177	0.000111	367	nd
178	0.000076	368	nd
179	< 0.000010	369	< 0.000010
180	< 0.000010	370	0.000285
181	0.000017	371	< 0.0000010
182	0.000068	372	nd
183	< 0.000010	373	< 0.0000010
184	< 0.000010	374	< 0.0000010
185	0.000022	375	0.00010999
186	0.000047	376	< 0.0000010
187	0.00008	377	< 0.0000010
188	< 0.000010	378	< 0.0000010

ESEMPIO #	Ki	ESEMPIO #	Ki
189	0.000018		
nd = non determinato			

La costante di inibizione (K_i) è la costante di dissociazione di un complesso enzima-inibitore o di un complesso proteina/piccola molecola, in cui la piccola molecola inibisce il legame di una proteina a un'altra proteina o peptide. Quindi un valore K_i elevato indica una bassa affinità di legame e un valore K_i basso indica una elevata affinità di legame.

La Tabella 2 mostra le costanti di inibizione per l'inibizione di un probe Bak BH3 peptide ad una proteina Bcl-2 e indica che i composti secondo l'invenzione hanno alte affinità di legame per la proteina anti apoptotica Bcl-2. E' quindi atteso che i composti abbiano utilità nel trattamento di malattie durante le quali è espressa la proteina anti-apoptotica Bcl-2.

RS4;11 Saggio di vitalità cellulare

La linea cellulare di leucemia linfoblastica acuta (ALL) RS4;11 è stata utilizzata come linea cellulare primaria umana per determinare l'attività di agenti Bcl-e selettivi in vitro e la loro efficacia in vivo. Precedenti studi hanno mostrato mediante profilo BH3, un saggio mitocondriale che classifica blocchi nel pathway apoptotico intrinseco, chele cellule RS4;11 sono altamente dipendenti da BCL-2 per la sopravvivenza e sono sensibili all'inibitore dei membri della famiglia Bcl-2 ABT-737 (Blood, 2008, Vol. 111, 2300-2309). La prevalenza di Bcl-2 complessata con la proteina proapoptotica BH3 Bim in RS4;11 suggerisce che queste cellule siano "innescate" o più suscettibili a morte cellulare mediante antagonismo della proteina antiapoptotico Bcl-2 dalla quale dipendono per sopravvivere.

Sono state messe in coltura cellule RS4; in RPMI-1640 complementate con 2 mM L-glutammina, 10% FBS, 1 mM piruvato di sodio, 2 mM HEPES, 1% penicillina/streptomicina (Invitrogen), 4.5 g/l glucosio e mantenute a 37 C contenendo 5% CO_2. Per saggiare l'attività cellulare dei composti in vitro, le cellule sono state trattate a 50,000 cellule per pozzetto in piastre microtiter a 96 pozzetti in presenza di

siero umano al 10% per 48 ore in camera umidificata con 5% CO_2. I valori di citotossicità cellulare EC_{50} sono stati valutati utilizzando CellTiter Glo (Promega) secondo le indicazioni del produttore. I valori EC_{50} sono stati determinati come percentuali di cellule vitali dopo trattamento rispetto alle cellule di controllo non trattate..

Tabella 3. RS4;11 valori EC_{50} (μM)

ESEMPIO #	EC50	ESEMPIO #	EC50
1	0.712	190	0.55068
2	0.783	191	0.00691
3	0.0142	192	0.00241
4	0.01854	193	0.00076
5	0.01241	194	0.00819
6	0.03487	195	0.00207
7	0.192	196	0.00172
8	0.158	197	0.0125
9	0.01476	198	0.03619
10	0.05202	199	0.00506
11	0.01393	200	0.01099
12	0.03471	201	0.59132
13	0.0232	202	0.0438
14	3.8947	203	0.02208
15	0.01276	204	0.16475
16	1.2098	205	0.01059
17	0.475	206	0.05291
18	0.086	207	0.00376
19	0.465	208	0.12121
20	0.191	209	0.0045

ESEMPIO #	EC50	ESEMPIO #	EC50
21	0.062	210	0.06022
22	0.085	211	0.3073
23	0.045	212	0.01283
24	0.00983	213	0.0060976
25	0.007	214	0.0043751
26	0.05888	215	0.00056038
27	0.33237	216	0.68263
28	0.0419	217	0.0015528
29	0.02047	218	0.0072907
30	0.01529	219	>1
31	0.01565	220	>1
32	0.08147	221	0.094771
33	0.00711	222	>1
34	0.00748	223	0.18208
35	0.29147	224	0.013887
36	0.18137	225	0.56001
37	0.00118	226	0.1178
38	3.5092	227	0.0073566
39	0.01974	228	>1
40	0.09974	229	>1
41	0.05801	230	0.052821
42	0.53412	231	0.52301
43	0.27208	232	>1
44	0.05309	233	>1

ESEMPIO #	EC50	ESEMPIO #	EC50
45	0.00992	234	0.13532
46	>5	235	0.03232
47	0.03265	236	0.04292
48	0.00333	237	0.05316
49	0.35161	238	0.10303
50	0.31264	239	0.023699
51	0.02308	240	0.017266
52	0.19964	241	0.11377
53	0.06674	242	0.22275
54	1.9158	243	0.80718
55	0.0132	244	0.79378
56	0.08654	245	0.083614
57	0.42611	246	0.40218
58	>5	247	0.092976
59	0.7215	248	0.099588
60	0.05948	250	>1
61	0.18337	251	0.91782
62	0.02506	252	0.003475
63	0.00751	253	0.049586
64	0.00025	254	0.019908
65	0.00025	255	0.009004
66	0.01893	256	0.017997
67	0.04954	257	0.026002
68	0.10846	258	0.00055345

ESEMPIO #	EC50	ESEMPIO #	EC50
69	1.7243	259	0.00038795
70	>5	260	0.0054323
71	0.09165	261	0.18366
72	0.00751	262	0.016346
73	0.02369	263	>1
74	0.057	264	0.68866
75	0.01509	265	0.0071718
76	0.51131	266	0.0072924
77	0.76196	267	0.06944
78	0.01252	268	0.048792
79	0.0649	269	0.0072346
80	0.06863	270	0.0025216
81	0.04814	271	0.43657
82	0.68383	272	0.84006
83	0.197	273	0.20925
84	0.158	274	0.21418
85	1.95	275	0.14303
86	1.02	276	0.0035006
87	1.18	277	0.0081845
88	0.447	278	0.79393
89	0.06446	279	0.22492
90	0.06299	280	0.45923
91	0.18296	281	0.65371
92	0.08089	282	0.032187

ESEMPIO #	EC50	ESEMPIO #	EC50
93	>5	283	0.013096
94	1.6946	284	0.16213
95	0.02954	285	0.057413
96	0.04356	286	0.034464
97	0.05557	287	0.59312
98	0.0229	288	0.39042
99	1.3923	289	0.6687
100	0.13666	290	0.10663
101	0.2991	291	0.016079
102	0.62178	292	0.88938
103	0.03917	293	0.28715
104	0.07125	294	0.12525
105	0.05357	295	0.014803
106	0.82639	296	0.76869
107	0.06117	297	0.59157
108	0.02407	298	0.070305
109	0.18339	299	0.067981
110	0.53638	300	0.76334
111	0.01451	301	>1
112	0.02063	302	0.38106
113	0.00136	303	0.04776
114	0.01078	304	0.29755
115	0.01184	305	0.032539
116	0.02853	306	0.55348

ESEMPIO #	EC50	ESEMPIO #	EC50
117	0.0182	307	0.12767
118	0.01294	308	0.257
119	0.01138	309	0.052421
120	0.00147	310	>1
121	0.05972	311	0.035835
122	0.00185	312	0.016178
123	0.00333	313	>1
124	0.21224	314	0.66006
125	0.00838	315	0.21027
126	0.05359	316	>1
127	0.00975	317	0.013313
128	0.00589	318	0.011566
129	0.01484	319	0.0044972
130	0.01059	320	0.050974
131	0.01266	321	0.0188
132	0.02209	322	0.012367
133	0.03186	323	0.71689
134	0.00251	324	0.0045254
135	0.00237	325	0.012319
136	0.00296	326	0.023133
137	0.01272	327	0.0027224
138	0.00152	328	0.0098808
139	0.01681	329	0.42369
140	0.01275	330	0.0097843

ESEMPIO #	EC50	ESEMPIO #	EC50
141	0.02044	331	0.92638
142	0.34531	332	0.45738
143	0.01914	333	0.46292
144	0.0212	334	>1
145	0.004	335	0.26951
146	0.01916	336	0.35134
147	0.02618	337	0.001759
148	0.00938	338	0.003399
149	0.01347	339	0.45016
150	0.05103	340	0.05646
151	0.03372	341	0.031652
152	0.02037	342	0.050891
153	0.01723	343	0.12664
154	0.02647	344	0.0066616
155	0.59421	345	0.0092536
156	0.00805	346	0.19003
157	0.01086	347	0.018849
158	0.01793	348	0.050263
159	0.01179	349	0.023086
160	0.08363	350	0.0058378
161	0.03465	351	0.0020618
162	0.01297	352	0.0011961
163	0.00432	353	0.0050512
164	0.01476	354	0.053231

ESEMPIO #	EC50	ESEMPIO #	EC50
165	0.0051	355	0.018771
166	0.01185	356	0.026623
167	0.00093	357	0.013235
168	0.08867	358	0.0038131
169	0.07626	359	0.0059243
170	0.12515	360	0.0098968
171	0.05272	361	0.00053755
172	0.02053	362	0.031726
173	0.00516	363	0.02643
174	0.12621	364	0.011244
175	>1	365	0.0030168
176	0.13353	366	0.016548
177	0.15936	367	nd
178	0.20234	368	nd
179	0.04273	369	0.0079974
180	0.0118	370	nd
181	0.10612	371	0.007165
182	0.1234	372	nd
183	0.01753	373	nd
184	0.02323	374	0.015475
185	0.02747	375	0.56013
186	0.06443	376	0.008765
187	0.21494	377	0.002377
188	0.01638	378	0.006764

ESEMPIO #	EC50	ESEMPIO #	EC50
189	0.14397		
nd = non determinato			

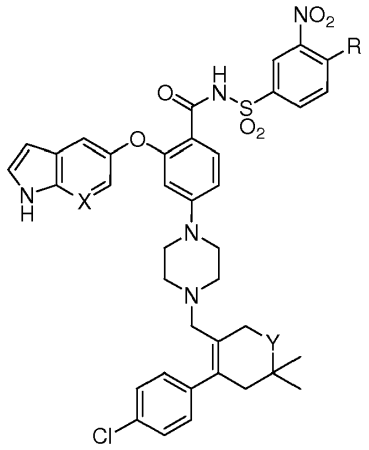
La tabella 3 mostra l'utilità di composti aventi Formula II ad inibire funzionalmente la proteina anti-apoptotica Bcl-2 in un contesto cellulare. La linea cellulare di leucemia linfoblastica acuta (ALL) RS4;11 ha mostrato, mediante profilo BH3, saggio mitocontralie che classifica il blocco nel pathway apoptotico intrinseco, di essere altamente dipendente dalla Bcl-2 per la sopravvivenza ed è sensibile all'inibitore dei membri della famiglia Bcl-2 ABT-737 (Blood, 2008, Vol. 111, 2300-2309). La capacità dei composti ad uccidere le cellule RS4;11 è una misura diretta della capacità dei composti di inibire la funzione della proteina anti-apoptotica Bcl-2. I composti aventi Formula II sono molto efficaci nell'uccidere le cellule RS4;11 come dimostrati dai bassi valori EC_{50}.

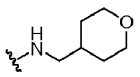
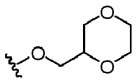
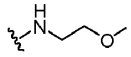
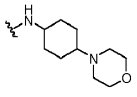
I composti insegnati nella domanda di brevetto U.S. No. 12/631404, intitolata "agenti che inducono l'apoptosi selettivi per Bcl-2 per il trattamento del cancro e di malattie immuni" depositata il 4 dicembre, 2009, sono utili per il trattamento di vari cancri e malattie autoimmuni grazie alla loro attività contro le proteine della famiglia Bcl-2 e, più in particolare, Bcl-2. Questi composti si legano a Bcl-2 con alta affinità in un saggio FRET descritto in 12/631404. La somministrazione di uno o più di questi composti a cellule dipendenti dalla Bcl-2 oppure da proteine della famiglia Bcl-2 per la sopravvivenza, come la linea cellulare tumorale umana di cellule di leucemie RS4:11 B, risulta nell'apoptosi, nota anche come morte cellulare programmata. La quantità di apoptosi causata dalla somministrazione del composto è rappresentata dal EC_{50} nel saggio di vitalità cellulare, che è una misura del numero di cellule vitali dopo la somministrazione del composto.

La tabella 4 identifica certi composti (descritti sotto negli esempi 19, 20, 23 e 92 e descritti più ampiamente in 12/631404) con i vari sostituenti definiti da R, X e Y come

indicato. Come si vede dalla tabella 4, questi composti mostrano un trend nell'aumentare l'affinità di legame (K_i) per Bcl-2 con aumento dei livelli di apoptosi, o morte cellulare, nella linea cellulare tumorale Bcl-2 dipendente RS4;11. Su questa basi, gli inventori si aspettavano che composti con un'attività ancora maggiore rispetto alla Bcl-2 dei composti mostrati in tabella 4, avrebbero mostrato un trend simile, potenzialmente innescando anche livelli maggiori di apoptosi, quando somministrati a cellule dipendenti dalla Bcl-2 per la sopravvivenza.

Tabella 4. I composti selezionati nella domanda di brevetto US No. 12/631404



ESEMPIO	**R**	**X**	**Y**	**Bcl-2 FRET K_i** (μM)	**RS4;11 EC50** (μM)
(23)		C	O	0.000083	0.045
(92)		C	C	0.000128	0.081
(20)		C	C	0.000181	0.191
(19)		C	C	0.000226	0.465

A questo scopo, sono state paragonate l'attività di legame e l'attività cellulare per composti secondo la presente invenzione con composti indolici strutturalmente simili. In particolare, i composti della presente invenzione, in cui è contenuto un azoto in una posizione specifica con l'eteroarene fuso ad un anello eteroarile, sono stati paragonati

con corrispondenti composti indolici ai quali manca solo la specifica sostituzione di azoto inclusa nei composti della presente invenzione.

Come si vede dalla tabella 5, i composti della presente invenzione che hanno le specifiche sostituzioni mostrate, (e cioè i composti degli esempi 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, e 17, in cui Z = N) raggiungono in effetti livelli relativamente maggiori di apoptosi quando somministrati a cellule dipendenti da Bcl-2 per la sopravvivenza e hanno maggiore affinità per Bcl-2 rispetto agli analoghi strutturali corrispondenti a cui manca la sostituzione azotata specifica (e cioè, composti degli esempi 87, 88, 89, 90, 91, 19, 20, 21, 92, 22, 23, 93, e 94, rispettivamente, in cui Z = C, insegnati in 9696USL2).

Specificamente, la settima colonna della tabella 5 paragona le affinità di legame di composti della presente invenzione (composti identificati dai sostituenti designati nella riga più alta in ciascuna coppia di righe divisa da righe vuote) ai composti corrispondenti privi della sostituzione azotata descritta. In ciascun paragone, i composti della presente domanda (riga superiore per ciascuna coppia di righe separate da una riga vuota) legano Bcl-2 con maggiore affinità per Bcl-2 rispetto agli analoghi corrispondenti (riga inferiore di ciascuna coppia di righe separate da una riga vuota).

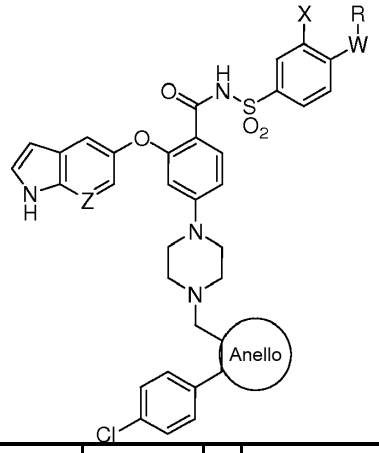
Inoltre, la colonna 8 della tabella 5, paragona la quantità di apoptosi nella linea cellulare RS4;11 Bcl-2 dipendente ottenuta utilizzando i composti della presente invenzione (di nuovo composto identificato dei sostituenti designati nella riga più alt in ciascuna coppia di righe separata da una riga vuota) rispetto a quella ottenuta utilizzando i composti degli esempi 87, 88, 89, 90, 91, 19, 20, 21, 92, 22, 23, 93, e 94, in cui Z = C. In ciascun paragone, i composti della presente invenzione (riga superiore per ciascuna coppia di righe separate da una riga vuota) ottengono una maggiore quantità di apoptosi nelle cellule Bcl-2 dipendenti RS4;11 rispetto a quella degli analoghi corrispondenti (riga inferiore di ciascuna coppia di righe separate da una riga vuota).

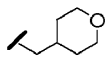
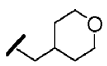
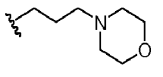
L'aumento nell'affinità di legame tra i composti della presente invenzione varia da 2.7x a più di 100x, e l'aumento in potenza nelle cellule RS4;11 varia da un aumento 1.65x ad un aumento maggiore di 10x.

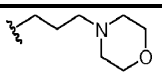
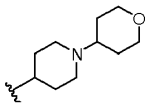
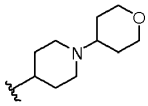
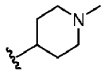
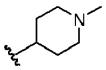
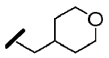
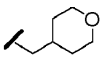
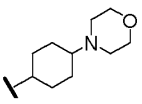
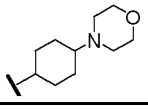
Come dettagliato sotto, una specifica sostituzione di un atomo di azoto rispetto ad uno di carbonio porta ad un aumento inatteso nell'affinità di legame alla Bcl-2 antiapoptotica e aumenta la potenza, in saggi di vitalità cellulare che determinano l'apoptosi, in linee cellulari dipendenti da Bcl-2.

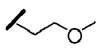
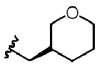
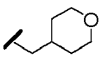
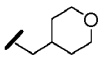
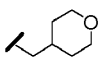
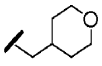
Questa invenzione quindi comprende una serie di composti che mostrano proprietà inattese rispetto al loro legame e alla loro attività di inibizione verso la proteina anti-apoptotica Bcl-2 in modo significativo rispetto a composti corrispondenti analoghi.

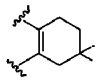
Tabella5. Confronto diretto di composti della presente invenzione con analoghi corrispondenti.



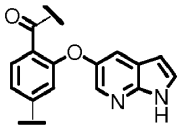
ESEMPIO	R	W	X	Ring	Z	Bcl-2 FRET ki (μM)	RS4;11 EC50 (μM)
(1)		NH	NO_2		N	0.000225	0.712
(87)		NH	NO_2		C	0.000618	1.180
(2)		NH	NO_2		N	< 0.000010	0.783
(88)		NH	NO_2		C	0.672	0.447

ESEMPIO	R	W	X	Ring	Z	Bcl-2 FRET ki (μM)	RS4;11 EC50 (μM)
							
(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

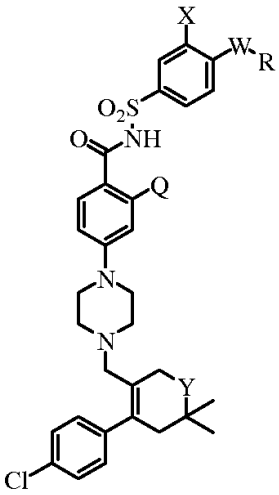
ESEMPIO	R	W	X	Ring	Z	Bcl-2 FRET ki (μM)	RS4;11 EC50 (μM)
(20)		NH	NO_2		C	0.000181	0.191
(11)		NH	NO_2		N	0.000016	0.014
(21)		NH	NO_2		C	0.000912	0.062
(12)		O	NO_2		N	< 0.00001	0.035
(92)		O	NO_2		C	0.000128	0.081
(13)		NH	NO_2		N	< 0.00001	0.023
(22)		NH	NO_2		C	0.000291	0.085
(15)		NH	NO_2		N	< 0.00001	0.013
(23)		NH	NO_2		C	0.000083	0.045
(16)		NH	SO_2CF_3		N	0.000219	1.210
(93)		NH	SO_2CF_3		C	0.035	> 5.000
(17)		NH	SO_2CF_3		N	0.000090	0.475
(94)		NH	SO_2CF_3		C	0.000678	1.690

ESEMPIO	R	W	X	Ring	Z	Bcl-2 FRET ki (μM)	RS4;11 EC50 (μM)
							

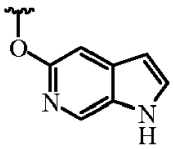
Più in particolare, i composti della presente invenzione contengono un pattern di sostituzione mostrato nel diagramma sotto.



Altri composti che contengono sistemi di anello isomerici rispetto a quello mostrato sopra, come quei sistemi di anello che contengono un azoto vicino al carbonio ossigenato nell'anello, come mostrato sotto, sono compromessi da instabilità.

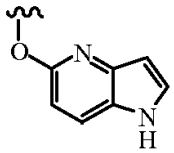


Q =



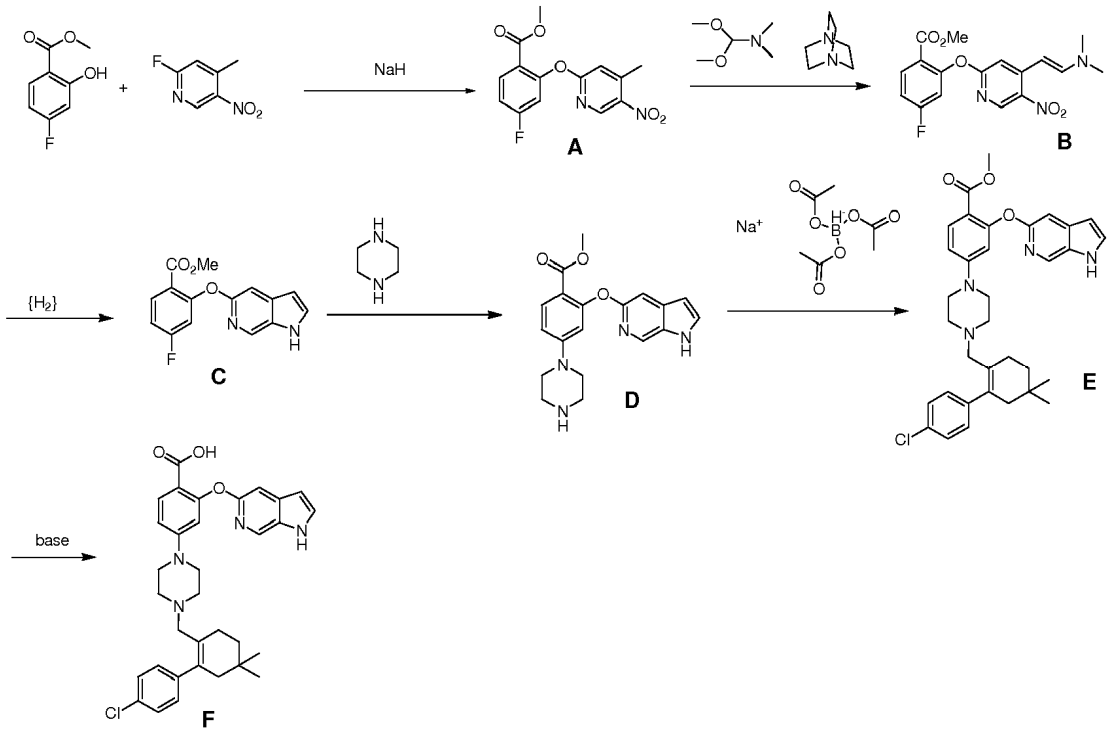
1H-pirrolo[2,3-c]pirimidina 5-sostituita

o

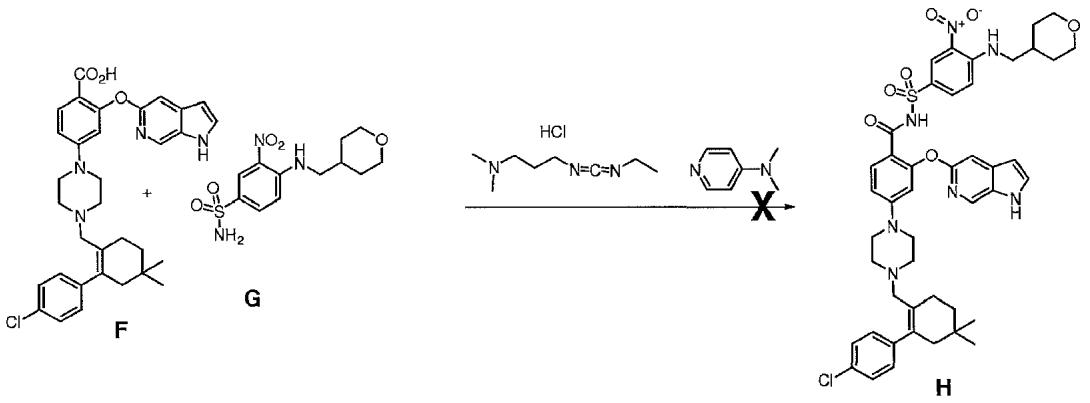


1H-pirrolo[2,3-b] pirimidina 5-sostituita

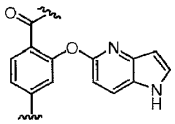
Specificamente, questo è stato scoperto dagli inventori nella seguente preparazione di composto. La struttura intermedia F, che precede direttamente il prodotto finale del composto instabile, è stata preparata secondo la via sotto. Tutti gli intermedi A-F erano stabili e isolabili utilizzando tecniche note agli esperti del settore.



L'intermedio F, mostrato nello schema sotto, è stato fatto reagire con l'intermedio G utilizzando condizioni di appaiamento standard noti egli esperti nel settore. La miscela di reazione è stata analizzata mediante HPLC/MS per monitorare la formazione di un picco corrispondente al composto H. Mentre il picco si formava entro ore dall'inizio della reazione sotto, questo spariva progressivamente durante la lavorazione e la cromatografia fio a quando non era più presente. La mancanza di stabilità del composto putativo origina dalla posizione dell'azoto nel sistema di anello fuso sotto. Questa posizione, che è adiacente al carbonio che porta l'ossigeno nel sistema di anello di 1H-pirrolo[2,3-c]piridina 5-sostituite mostrato sotto e descritto sopra, rende il composto H instabile.



Ci si aspetta che un composto contenente il sistema di anello di 1H-pirrolo[3,2-b]piridina 5-sostituite sotto sia similmente instabile dato che la posizione dell'azoto è adiacente al carbonio che porta l'ossigeno nell'anello.



Quindi i composti con , 1H-pirrolo[2,3-b]piridina 5-sostituite sono preferiti rispetto ai composti isomerici.

E' atteso che, poiché i composti aventi Formula (II) legano Bcl-2, questi avrebbero utilità anche come leganti di proteine apoptotiche con stretta omologia strutturale alla Bcl-2, come, ad esempio, le proteine anti-apoptotiche Bcl-X_L, Bcl-w, Mcl-1 e Bfl-1/A1.

Il coinvolgimento delle proteine Bcl-2 in cancro alla vescica, cancro al cervello, cancro al seno, cancro al midollo spinale, cancro cervicale, leucemia linfocitica cronica, cancro colorettale, cancro esofageo, cancro epatocellulare, leucemia linfoblastica, linfoma follicolare, malignità linfoidi originate da cellule T o da cellule B, melanoma, leucemia mielogena, mieloma, cancro orale, cancro ovarico, cancro al polmone non a piccole cellule, cancro alla prostata, cancro al polmone a piccole cellule, leucemia linfocitica cronica, mieloma, cancro alla prostata cancro alla milza, e simili è descritto nei PCT US

2004/36770, pubblicato come WO 2005/049593, e PCT US 2004/37911, pubblicato come WO 2005/024636 posseduti in comune.

Il coinvolgimento delle proteine Bcl-2 nelle malattie immuni e autoimmuni è descritto in Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3, 378-384; British Journal of Haematology 2000, 110(3), 584-90; Brood 2000, 95(4), 1283-92; e New England Journal di Medicine 2004, 351(14), 1409-1418.

Il coinvolgimento delle proteine Bcl-2 nell'artrite è descritto nella domanda di brevetto provisionale US numero di serie 60/988,479 posseduta in comune.

Il coinvolgimento delle proteine Bcl-2 nel rigetto del trapianto di midollo osseo è descritta nella domanda di brevetto US numero di serie No. 11/941,196 posseduta in comune.

La sovraespressione delle proteine Bcl-2 correla con la resistenza alla chemioterapia, al risultato clinico, alla progressione della malattia, alla prognosi generale o ad una combinazione di questi in vari cancri e disturbi del sistema immunitario. I cancri includono, ma non sono limitati a, tipi di tumori ematologici e solidi come neuroma acustico, leucemia acuta, leucemia linfoblastica acuta, leucemia mielogena acuta(monocitica, mieloblastica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocitica e promielocitica), leucemia delle cellule t acuta, carcinoma delle cellule basali, carcinoma del dotto biliare, cancro alla vescica, cancro al cervello, cancro al seno (incluso cancro al seno positivo al recettore di estrogeno), carcinoma broncheogenico, linfoma di Burkitt, cancro cervicale, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia cronica, leucemia linfocitica cronica, leucemia mielocitica (granulocitica) cronica, leucemia mielogena cronica, cancro al colon, cancro colorettale, craniopfaringioma, cistadenocarcinoma, cambiamenti disproliferativi (displasie e metaplasie), carcinoma embrionale, cancro all'endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epiteliale, eritroleucemia, cancro esofageo, cancro al seno positivo al recettore di estrogeno, trombocitemia essenziale, tumore di Ewing,

fibrosarcoma, carcinoma gastrico, cancro delle cellule germinali testicolari, malattia tromboplastica gestazionale, glioblastoma, cancro del collo e della testa, malattia della catena pesante, emangioblastoma, epatoma, cancro epatocellulare, cancro alla prostata non sensibile agli ormoni, leiomiosarcoma, liposarcoma, cancro al polmone (incluso cancro al polmone a piccole cellule e cancro al polmone non a piccole cellule), linfangioendotelio-sarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblastica, linfoma (linfoma, incluso linfoma a grandi cellule B diffuse, linfoma follicolare, linfoma Hodgkin e non-Hodgkin), disturbi maligni e iperproliferativi della vescica, del seno, del colon, del polmone, delle ovaie, del pancreas, della prostata, della pelle e dell'utero, malignità linfoidi originate da cellule T o da cellule B, leucemia, carcinoma midollare, medulloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma multiplo, leucemia mielogena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, oligodendroglioma, cancro orale, sarcoma osteogenico, cancro ovarico, cancro pancreatico, adenocarcinoma papillari, carcinoma papillare, linfoma cellule T periferiche, pinealoma, policitemia vera, cancro alla prostata (incluso il cancro alla prostata non sensibile (refrattario) agli ormoni), cancro rettale, carcinoma delle cellule renali, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma, carcinoma delle ghiandole sebacee, seminoma, cancro alle pelle, cancro al polmone a piccole cellule, tumori solidi (carcinomi e sarcomi), cancro allo stomaco, carcinoma a cellule squamose, sinovioma, carcinoma della ghiandola sudoripara, cancro al testicolo (incluso cancro alle cellule germinali del testicolo), cancro alla tiroide, macroglobulinemia di Waldenstrom, tumori testicolari, cancro uterino, tumore di Wilms e simili.

E' anche atteso che composti aventi Formula (II) inibiscano la crescita di cellule che esprimono proteine Bcl-2 derivate da un cancro pediatrico o un neoplasma rabdomiosarcoma pediatrico, leucemia linfoblastica acuta pediatrica, leucemia mielogena acuta pediatrica, rabdomiosarcoma alveolare pediatrico, ependimoma anaplastico pediatrico, linfoma a cellule grandi anaplastico pediatrico, medulloblastoma anaplastico pediatrico, tumore atipico teratoide/rabdoide pediatrico del sistema nervoso centrale, leucemia acuta bifenotipica pediatrica, linfoma di Burkitt pediatrico, cancri pediatrici della famiglia dei tumori di Ewing come tumori neuroectodermici primitivi,

tumore di Wilms anaplastico diffuso pediatrico, tumore di Wilms con istologia favorevole pediatrico, glioblastoma pediatrico, medulloblastoma pediatrico, neuroblastoma pediatrico, mielocitomatosi derivata da neuroblastoma pediatrico, cancri di cellule pre B pediatrici (come leucemia), osteosarcoma pediatrico, tumore rabdoide dei reni pediatrico, rabdomiosarcoma pediatrico, e cancri pediatrici delle cellule T come linfoma e tumore della pelle e simili.

I disturbi autoimmuni includono la sindrome dell'immunodeficienza acquisita (AIDS), sindrome linfoproliferativa autoimmune, anemia emolitica, disturbi infiammatori, e trombocitopenia, malattie immuni acute o croniche associate al trapianto di organi, malattia di Addison, malattie allergiche, alopecia, alopecia areata, malattia ateromatosa/arteriosclerosi, aterosclerosi, artrite (inclusa osteoartrite, artrite cronica giovanile, artrite settica, artrite di Lyme, artrite psoriasica e artrite reattiva), malattia bollosa autoimmune, abetalipoprotemia, malattie correlate ad immunodeficienza acquisita, malattie immuni acute associate al trapianto di organi, acrocianosi acquisita, processi parassitici o infettivi acuti e cronici, pancreatite acuta, collasso renale acuto, febbre reumatica acuta, mielite trasversa acuta, adenocarcinomi, colpi ectopici aerei, sindrome da fatica respiratoria (acuta) dell'adulto, complesso AIDS demenza, cirrosi alcolica, danno al fegato indotto da alcol, epatite indotta da alcol, congiuntivite allergica, dermatite da contatto allergica, rinite allergica, allergia e asma, rigetto da allotrapianto, deficienza di alfa-1- antitripsina, morbo di Alzheimer, sclerosi laterale amiotrofica, anemia, angina pectoris, malattia polmonare associata a spondilite anchilosante, degenerazione delle cellule del corno anteriore, citotossicità anticorpo mediata, sindrome antifosfolipidica, reazioni di ipersensibilità anti recettore, aneurimsi aortici e periferici, dissezione aortica, ipertensione arteriale, arteriosclerosi, fistola arterovenosa, artropatia, astenia, asma, atassia, allergia atopica, fibrillazione atriale (sostenuta o parossimale), soffio atriale, blocco atrioventricolare, ipotiroidismo autoimmune atrofico, anemia emolitica autoimmune, epatite autoimmune, epatite autoimmune di tipo 1 (classica autoimmune o epatite lupoide), ipoglicemia mediata autoimmune, neutropenia autoimmune, trombocitopenia autoimmune, malattia tiroidea autoimmune, linfoma di cellule B, rigetto di trapianto osseo, rigetto di trapianto di midollo osseo (BMT),

bronchiolite obliterante, blocco di branca, bruciature, cachessia, aritmie cardiache, sindrome da stordimento cardiaco, tumori cardiaci, cardiomiopatia, risposta infiammatoria a bypass cardiopolmonare, rigetto di trapianto cartilagineo, degenerazioni cerebellari corticali, disturbi cerebellari, tachicardia atriale caotica o multifocale, disturbi associati alla chemioterapia, clamidia, coleostatite, alcolismo cronico, epatite cronica attiva, sindrome di fatica cronica, malattia immune cronica associata a trapianto di organi, polmonite eosinofila cronica, patologie infiammatorie croniche, candidiasi mucocutanea cronica, malattia ostruttiva polmonare cronica (COPD), intossicazione da salicilato cronica, immunodeficienza varia colorettale comune (ipogammaglobulinaemia comune variabile), congiuntivite, malattia polmonare interstiziale associata a malattie tissutali, dermatite da contatto, anemia emolitica positiva di Coombs, malattia Creutzfeldt-Jakob, epatite criptogenica autoimmune, alveolite fibrosante criptogenica, sepsi coltura negativa, fibrosi cistica, disturbi associati a terapia con citochine, morbo di Crohn, dementia pugilistica, malattie demielinanti, febbre emorragica dengue, dermatitie, dermatite scleroderma, condizioni dermatologiche, malattia polmonare associata a dermatomiosite/polimiosite, diabete, malattia arteriosclerotica diabetica, diabete mellito, malattia a corpi di Lewy diffusi, cardiomiopatia dilatata, cardiomiopatia congestiva dilatata, lupus erythematosus discoide, disturbi dei gangli basali, coagulazione intravascolare dispersa, sindrome di Down a mezza età, malattia polmonare interstiziale indotta da droghe, epatite indotta da droghe, disturbi dei movimenti indotti da droghe che bloccano il CNS dopammina, recettori, sensibilità a droghe, eczema, encefalomielite, disturbi dei gangli basali, coagulazione intravascolare dispersa, sindrome di Down a mezza età, endocardite, endocrinopatia, sinovite enteropatica, epiglottite, infezione da virus Epstein-Barr, eritromelalgia, disturbi extrapiramidali e cerebellari, linfoistiocitosi ematofagocitica familiare, rigetto di impianto di timo fetale, atassia di Friedreich, disturbi arteriali periferici funzionali, infertilità femminile, fibrosi, malattie fibrotiche polmonari, sepsi micotica, gangrena da gas, ulcera gastrica, arterite a cellule giganti, nefrite glomerulare, glomerulonefritidi, sindrome di Goodpasture, ipotiroidismo autoimmune gozzoso (malattia di Hashimoto), artrite gottosa, rigetto di impianto di qualsiasi organo o tessuto, malattia impianto versus ospite, sepsi gram negativa, sepsi gram positiva, granulomi dovuti ad organismi

intracellulari, infezione da streptococchi di gruppo B (GBS), morbo di Grave, malattia polmonare associata a emosiderosi, leucemia a cellule pelose, morbo Hallerrorden-Spatz, tiroidite di Hashimoto, febbre da fieno, rigetto di trapianto cardiaco, emacromatosi, malignità ematopoietiche (leucemia e linfoma), anemia emolitica, sinrdome emolitica uremica/porpora trombolitica trompocitopenica, emorragia, malattia Henoch-Schoenlein purpurea, epatite A, epatite B, epatite C, infezione HIV/neuropatia HIV, morbo di Hodgkin, ipoparatiroidismo, corea di Huntington, disturbi da movimento ipercinetico, reazioni di ipersensibilità, polmonite da ipersensibilità, ipertiroidismo, disturbi da movimento ipocinetico, valutazione dell'asse ipotalamico-ipofisario-adrenale, malattia idiopatica di Addison, leucopenia idiopatica, fibrosi polmonare idiopatica, trombocitopenia idiopatica, malattia epatica idiosincratica, atrofia muscolare spinale infantile, malattie infettive, infiammazione dell'aorta, malattia dell'intestino infiammato, diabete mellito insulino-dipendente, polmonite interstiziale, iridociclite/uveite/neurite ottica, danno da ischemia-riperfusione, infarto ischemico, anemia perniciosa giovanile, artrite reumatoide giovanile, atrofia muscolare spinale giovanile, sarcoma di Kaposi, morbo di Kawasaki, rigetto da trapianto di reni, legionella, leishmaniosi, lebbra, lesioni del sistema corticospinale, malattia lineare IgA, lipidema, rigetto di trapianto di fegato, morbo di Lyme, linfedema, malattia polmonare infiltrativa leucocitica, malaria, infertilità maschile idiopatica o NOS, istiocitosi maligna, melanoma maligno, meningite, meningococcemia, vasculite microscopica dei reni, emicrania mal di testa, disturbo multisistema mitocondriale, malattia del tessuto connettivo misto, malattia polmonare associata a malattia del tessuto connettivo misto, gammopatia monoclonale, mieloma multiplo, degenerazioni di sistemi multiple (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager e Machado-Joseph), encefalite mialgica/malattia Royal Free, miastenia grave, vasculite microscopica dei reni, mycobacterium avium intracellulare, mycobacterium tuberculosis, sindrome mielodiplastica, infarto del miocardio, disturbi ischemici del miocardio, carcinoma nasofaringeo, malattia polmonare neonatale cronica, nefrite, nefrosi, sindrome nefrotica, malattie neurodegenerative, atrofie neurogeniche muscolari I, febbre neutropenica, Steatoepatite non alcolica, occlusione dell'aorta addominale e sue ramificazioni, disturbi occlusivi delle arterie, rigetto di trapianto di organi, orchite/epididimite, orchite/procedure inverse alla vasectomia, organomegalia,

osteoartrosi, osteoporosi, disfunzioni ovariche, rigetto di trapianto del pancreas, disturbi parassitici, rigetto del trapianto della paratiroide, morbo di Parkinson, disturbo infiammatorio pelvico, pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus, pemfigoide, rinite perenne, malattia pericardica, malattia aterosclerotica periferica, disturbi vascolari perifierici, peritonite, anemia perniciosa, uveite facogenica, pneumocisti carinii pneumonia, polmonite, sindrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gammopatia monoclonale e sindrome di cambiamenti di pelle), sindrome post perfusione, sindrome post pompa, sindrome post-MI cardiotomia, malattia polmonare interstiziale post infezione, disfunzione ovarica prematura, cirrosi biliare primaria, epatite sclerosante primaria, mixedema primario, ipertensione polmonare primaria, colangite sclerosante primaria, vasculite primaria, Palsy sopranucleo progressivo, psoriasi, psoriasi di tipo 1, psoriasi di tipo 2, atrofia psoriasica, ipertensione pomonare secondaria a malattia del tessuto connettivo, manifestazione polmonare di poliarterite nodosa, malattia polmonare interstiziale post-infiammatoria, fibrosi da radiazione, terapia da radiazione, fenomeno e malattia di Raynaud, malattia di Raynoud, malattia di Refsum, tachicardia a QRS stretto regolare, malattia di Reiter, malattia renale NOS, ipertensione renovascolare, danno da riperfusione, cardiomiopatia restrittiva, artrite reumatoide associata a malattia polmonare interstiziale, spondilite reumatoide, sarcosidosi, sindrome di Schmidt, scleroderma, corea senile, demenza senile di tipo da corpi di Lewy, sepsi, shock settico, artropatie sieronegativa, shock, anemia falciforme, malattia polmonare associata a morbo di Sjögren, sindrome di Sjörgren, rigetto di allotrapianto della pelle, sindrome dei cambiamenti della pelle, rigetto di trapianto di intestino piccolo, autoimmunità spermatica, sclerosi multipla (tutti i sottotipi), atassia spinale, degenerazioni spinocerebellari, spondiloartropatia, spondoloartopatia sporadica, deficienza polighiandolare di tipo I sporadica, deficienza polighiandolare di tipo II, morbo di Still, miosite streptococcica, infarto, lesioni strutturali del cervelletto, panencefalite sclerosante subacuta, sifilide del sistema cardiovascolare, anafilassi sistemica, sindrome da risposta infiammatoria sistemica, inizio di artrite reumatoide giovanile sistemica, lupus erythematosus sistemico, malattia polmonare associata a lupus erythematosus sistemico, sclerosi sistemica, malattia polmonare interstiziale associata a sclerosi sistemica, ALL a cellule T o FAB, morbo di Takayasu/arterite,

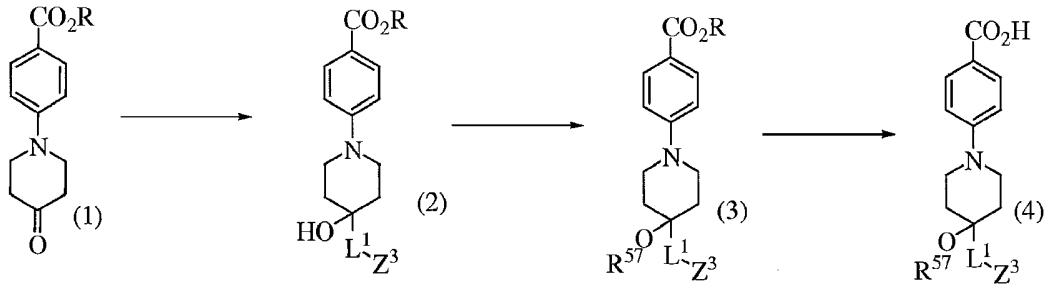
Telangiectasia, malattie mediate di tipo Th2 e Th1, tromboangite obliterans, trombocitopenia, tiroidite, tossicità, sindrome da shock tossico, trapianti, trauma/emoraggia, epatite autoimmune di topo 2 (epatite anti-LKM anticorpo), resistenza a insulina di tipo B con acanthosis nigricans, reazioni di ipersensibilità di tipo III, ipersensibilità di tipo IV, artropatia ulcerativa colitica, colite ulcerativa, angina instabile, uremia, urosepsi, orticaria, uveite, malattie valvolari cardiache, vene varicose, vasculite, malattia polmonare diffusa vasculitica, trombosi venosa, fibrillazione ventricolare, malattia epatica da vitiligo acuta, infezioni virali e micotiche, encefalite vitale/meningite asettica, sindrome emafagocitica associata a vitale, granulomatosi di Wegener, sindrome di Wernicke-Korsakoff, morbo di Wilson, rigetto di xenotrapianto di qualsiasi organo o tessuto, atropatie associate a yersinia e salmonella e simili.

Schemi ed esperimenti

Le seguenti abbreviazioni hanno i significati indicati. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; AD-mix-β significa una miscela di $(DHQD)_2PHAL$, $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3, e K_2SO_4; 9-BBN significa 9-borabiciclo(3.3.1)nonano; Boc significa terz-butossicarbonile; $(DHQD)_2PHAL$ significa idrochinidina 1,4-ftalazinediile dietiletere; DBU significa 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-ene; DIBAL significa idruro di diisobutilallummino; DIEA significa diisopropiletilammina; DMAP significa N,N-dimetilamminopiridina; DMF significa N,N-dimetilformammide; dmpe significa 1,2-bis(dimetilfosfino)etano; DMSO significa dimetilsolfossido; dppb significa 1,4-bis(difenilfosfino)-butano; dppe significa 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene; dppm significa 1,1-bis(difenilfosfino)metano; EDAC·HCl significa idrocloruro di 1-(3-dimetilamminopropil)-3-etilcarbodiimide; Fmoc significa fluorenilmetossicarbonile; HATU significa O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N'N'N'-tetrametiluronio esafluorofosfato; HMPA significa esametilfosforammide; IPA significa alcol isopropilico; $MP\text{-}BH_3$ significa trietilammonio metilpolistirene cianoboroidruro macroporosa; TEA significa trietilammina; TFA significa acido trifluoroacetico; THF significa tetraidrofurano; NCS significa N-clorosuccinimide; NMM significa N-metilmorfolina; NMP significa N-metilpirrolidina; PPh_3 significa trifenilfosfina.

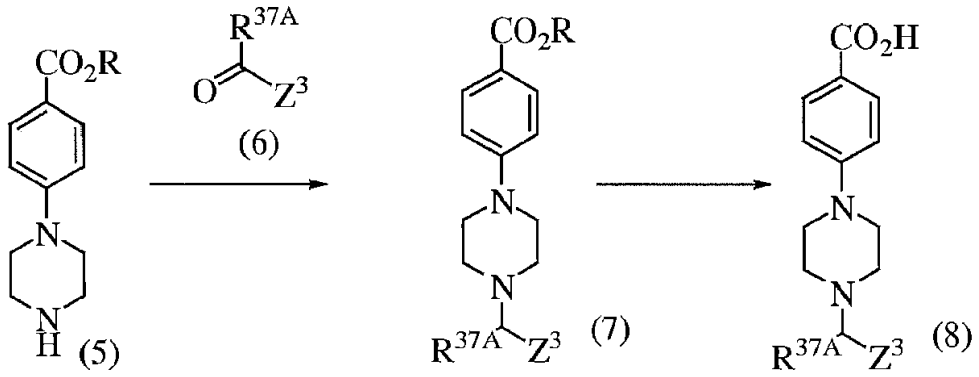
I seguenti schemi sono presentati per fornire quella che si ritiene essere la descrizione delle procedure e degli aspetti concettuali più utile e facile da comprendere di questa invenzione. I composti di questa invenzione possono essere fatti mediante procedimenti chimici sintetici, di cui sono forniti qui esempi. Ci si aspetta che sia inteso che l'ordine dei passaggi nei procedimenti possa variare, che i reagenti, i solventi e le condizioni di reazione possano essere sostituiti con quelli specificamente indicati, e che le parti vulnerabili possano essere protette e deprotette come necessario.

SCHEMA 1



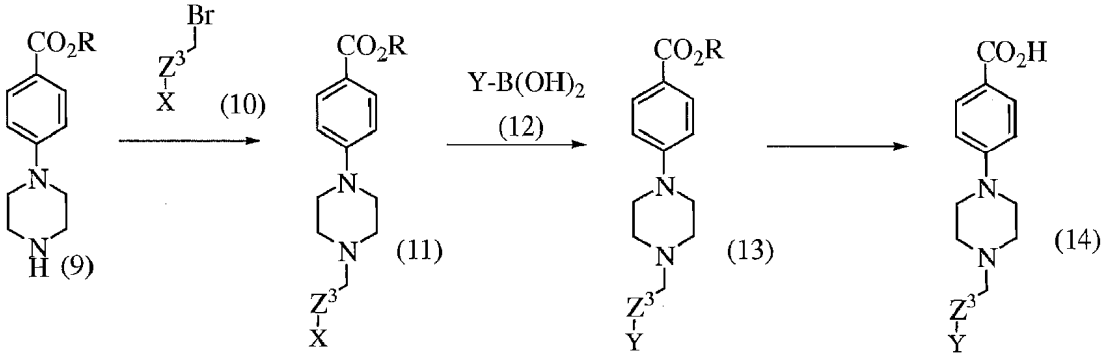
Composti aventi Formula (4) si possono preparare come mostrato nello schema 1, e si possono usare come descritto nello schema 8 per preparare composti aventi Formula (I). I composti aventi Formula (I) corrispondono a composti aventi Formula (II) secondo la presente invenzione quando Z^{1A} e Z^{2A} sono assenti e Z^1 è fenile. I composti aventi Formula (1) in cui R è alchile, si possono convertire a composti aventi Formula (2) usando $Z^3L^1MgX^1$, in cui X^1 è un'alide, in un solvente come ma non limitato a etere oppure tetraidrofurano. I composti aventi Formula (3) si possono preparare da composti aventi Formula (2) usando una base forte come NaH e $R^{57}X^2$, in cui X^2 è un'alide e R^{57} è come qui descritto. I composti aventi Formula (3), quando trattati con NaOH acquoso oppure LiOH, daranno composti aventi Formula (4).

SCHEMA 2



Come mostrato nello schema 2, si possono far reagire composti aventi Formula (5) con composti aventi Formula (6) e un agente riducente a dare composti aventi Formula (7). Esempi di agenti riducenti includono boroidruro di sodio, cianoboroidruro di sodio, triacetossiboroidruro di sodio, cianoboroidruro supportato su polimero, e simili. La reazione è tipicamente realizzata in un solvente come ma non limitato a metanolo, tetraidrofurano, e diclorometano oppure loro miscele. I composti aventi Formula (8) si possono preparare da composti aventi Formula (7) come descritto nello schema 1, e si possono usare come descritto nello schema 8 per preparare composti aventi Formula (I). I composti aventi Formula (I) corrispondono ai composti aventi Formula (II) secondo la presente invenzione quando Z^{1A} e Z^{2A} sono assenti e Z^1 è fenile.

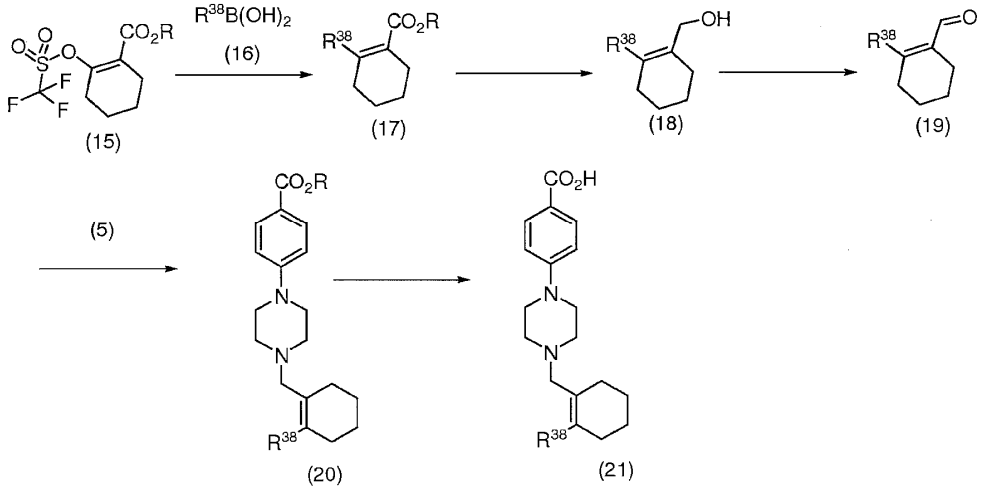
SCHEMA 3



I composti aventi Formula (9), quando fatti reagire con un composto a Formula (10) in cui X è un'alide oppure triflato, e una base forniranno un composto di Formula (11).

Basi utili nella reazione includono trietilammina, diisopropiletilammina e simili. I composti aventi Formula (13), in cui Y è come qui descritto per i sostituenti su Z^3, si possono preparare da composti aventi Formula (11) e composti aventi Formula (12) usando condizioni di appaiamento Suzuki note agli esperti nel settore e facilmente disponibili in letteratura. I composti aventi Formula (14) si possono preparare da composti aventi Formula (13) come descritto nello schema 1, e possono essere usati come descritto nello schema 8 per preparare composti aventi Formula (I). I composti aventi Formula (I) corrispondono a composti aventi Formula (II) secondo la presente invenzione quando Z^{1A} e Z^{2A} sono assenti e Z^1 è fenile.

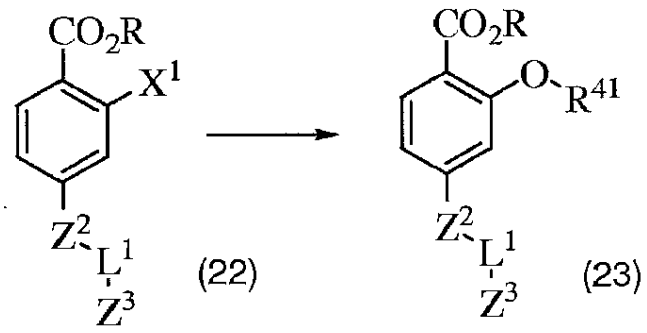
SCHEMA 4



Come mostrato nello schema 4, composti aventi Formula (17) si possono preparare da composti aventi Formula (15) e composti aventi Formula (16), in cui R è alchile e R^{38} è come qui descritto, usando condizioni di appaiamento Suzuki note agli esperti nel settore e facilmente disponibili in letteratura. I composti aventi Formula (17) si possono ridurre a composti aventi Formula (18) usando un agente riducente come $LiAlH_4$ in un solvente come ma non limitato a dietil etere oppure THF. I composti aventi Formula (19) si possono preparare da composti aventi Formula (18) usando periodinano Dess-Martin oppure Condizioni di ossidazione Swern note agli esperti nel settore e facilmente disponibili in letteratura. I composti aventi Formula (19) si possono far reagire con un composto di Formula (5) e un agente riducente a fornire composti aventi Formula (20).

Esempi di agenti riducenti includono boroidruro di sodio, cianoboroidruro di sodio, triacetossiboroidruro di sodio, cianoboroidruro supportato su polimero, e simili. La reazione è tipicamente realizzata in un solvente come ma non limitato a metanolo, tetraidrofurano, 1,2-dicloroetano, e diclorometano oppure loro miscele. I composti aventi Formula (21) si possono preparare da composti aventi Formula (20) come descritto nello schema 1, e si possono usare come descritto nello schema 8 per preparare composti aventi Formula (I). I composti aventi Formula (I) corrispondono a composti aventi Formula (II) secondo la presente invenzione quando Z^{1A} e Z^{2A} sono assenti e Z^1 è fenile.

SCHEMA 5

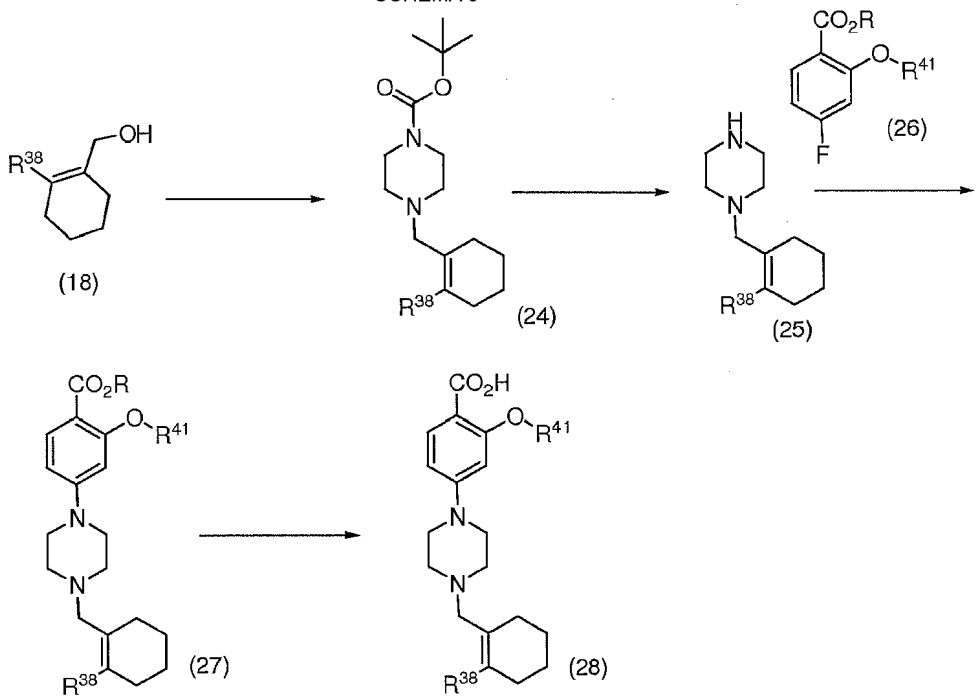


Come mostrato nello schema 5, composti aventi Formula (22), in cui R è alchile, si possono convertire a composti aventi Formula (23) facendo reagire i primi, in cui X^1 è Cl, Br, I, oppure CF_3SO_3-, e composti aventi Formula R^{41}-OH e un catalizzatore, con oppure senza una prima base. Esempi di catalizzatore includono rame(I) complesso trifluorometansolfonato toluene , $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, e $Pd_2(dba)_3$. Esempi di prime basi includono trietilammina, N,N-diisopropiletilammina, Cs_2CO_3, Na_2CO_3, K_3PO_4, e loro miscele.

Composti aventi Formula (22) si possono anche convertire a composti aventi Formula (23) facendo reagire i primi, quando X^1 è Cl, F, oppure NO_2, e composti aventi Formula

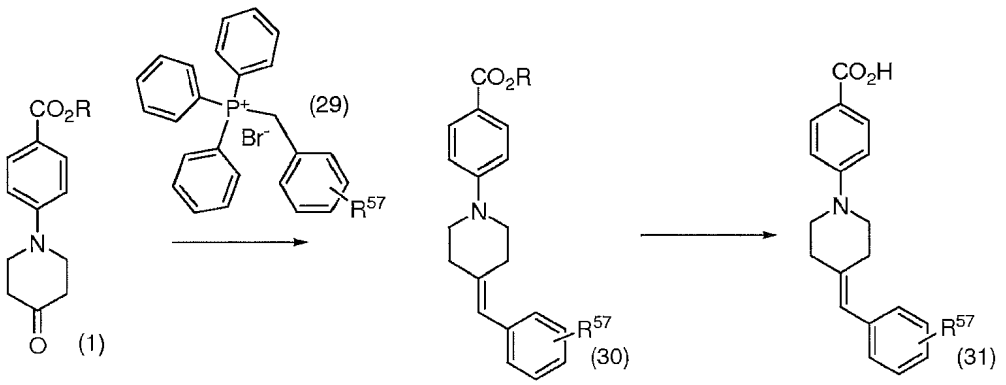
R^{41}-OH con una prima base. Esempi di prime basi includono trietilammina, N,N-diisopropiletilammina, Cs_2CO_3, Na_2CO_3, K_3PO_4, e loro miscele.

SCHEMA 6



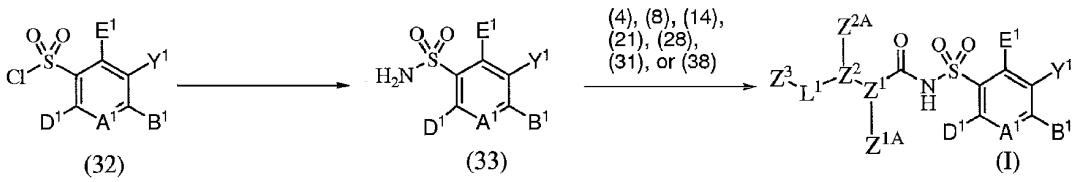
Composti aventi Formula (18) si possono far reagire con cloruro di mesile e una base come ma non limitata a trietilammina, seguito da N-t-butossicarbonilpiperazina, a fornire composti aventi Formula (24). I composti aventi Formula (25) si possono preparare facendo reagire composti aventi Formula (24) con trietilsilano e acido trifluoroacetico. I composti aventi Formula (25) si possono far reagire con composti aventi Formula (26) e HK_2PO_4 a fornire composti aventi Formula (27) in un solvente come ma non limitato a dimetilsolfossido. I composti aventi Formula (28) si possono preparare da composti aventi Formula (27) come descritto nello schema 1, e si possono usare come descritto nello schema 8 per preparare composti aventi Formula (I). I composti aventi Formula (I), come mostrato nello schema 8, corrispondono a composti aventi Formula (II) secondo la presente invenzione quando Z^{1A} e Z^{2A} sono assenti e Z^1 è fenile.

SCHEMA 7



Come mostrato nello schema 7, composti aventi Formula (1) si possono far reagire con un opportuno bromuro di trifenilfosfonio avente Formula(29) e una base come ma non limitata a idruro di sodio oppure n-butillitio a fornire composti aventi Formula (30). La reazione è tipicamente realizzata in un solvente come THF oppure DMSO. I composti aventi Formula (31) si possono preparare da composti aventi Formula (30) come descritto nello schema 1, e si possono usare come descritto nello schema 8 per preparare composti aventi Formula (1). I composti aventi Formula (I) corrispondono a composti aventi Formula (II) secondo la presente invenzione quando Z^{1A} e Z^{2A} sono assenti e Z^1 è fenile.

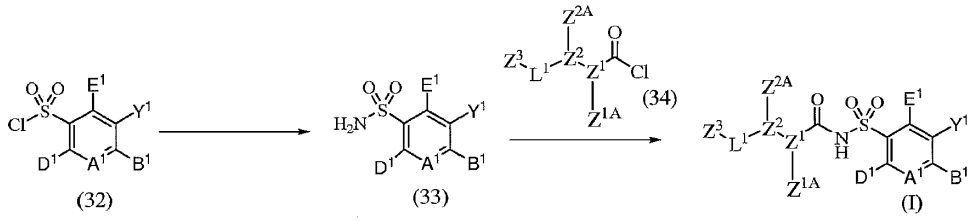
SCHEMA 8



Come mostrato nello schema 8, composti aventi Formula (32), che si possono preparare come qui descritto, si possono convertire a composti aventi Formula (33) facendo reagire i primi con ammoniaca. I composti aventi Formula (33) si possono convertire a composti aventi Formula (I) facendo reagire i primi e composti aventi Formula (4), (8), (14), (21), (28), (31), oppure (38) e un agente di accoppiamento, con oppure senza una prima base. I composti aventi Formula (I) corrispondono a composti

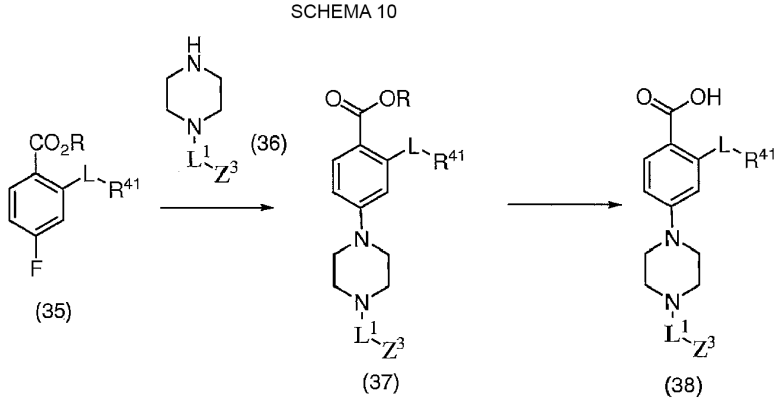
aventi Formula (II) secondo la presente invenzione quando Z^{1A} e Z^{2A} sono assenti e Z^1 è fenile. Esempi di agenti di accoppiamento includono idrocloruro di 1-etil-3-[3-(dimetilanuno)propil]-carbodiimide, 1,1'-carbonildiimidazolo, e benzotriazol-1-il-ossitripirrolidinofosfonio esafluorofosfato. Esempi di prime basi includono trietilammina, N,N-diisopropiletilammina, 4-(dimetilammino)piridina, e loro miscele.

SCHEMA 9



Composti aventi Formula (33), preparati come descritto nello schema 8, si possono anche convertire a composti aventi Formula (I) facendo reagire i primi e composti aventi Formula (34) e una prima base. I composti aventi Formula (I) corrispondono a composti aventi Formula (II) secondo la presente invenzione quando Z^{1A} e Z^{2A} sono assenti e Z^1 è fenile. Esempi di prime basi includono ma non sono limitati a idruro di sodio, trietilammina, N,N-diisopropiletilammina, 4-(dimetilammino)piridina, e loro miscele.

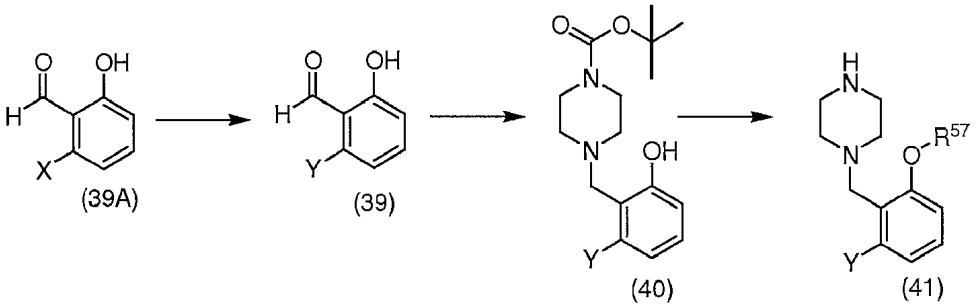
SCHEMA 10



Come mostrato nello schema 10, composti aventi Formula (35), in cui L è un legame, alchile, O, S, S(O), $S(O)_2$, NH, etc., si possono far reagire con composti aventi Formula

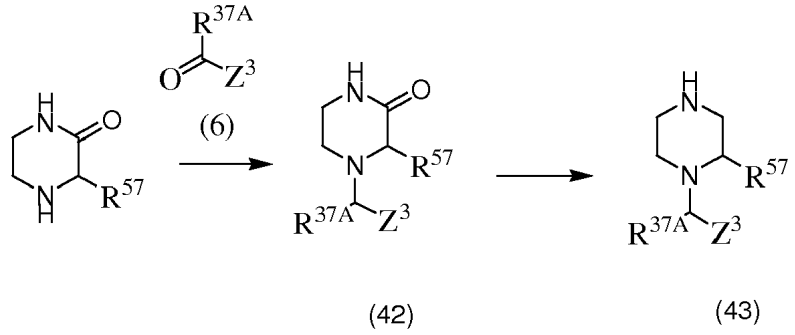
(36), a fornire composti aventi Formula (37). La reazione è tipicamente realizzata a temperature elevate in un solvente come ma non limitato a dimetilsolfossido, e può richiedere l'uso di una base come ma non limitata a fosfato di potassio, carbonato di potassio, e simili. I composti aventi Formula (38) si possono preparare da composti aventi Formula (37) come descritto nello schema 1, e si possono usare come descritto nello schema 8 per preparare composti aventi Formula (I). I composti aventi Formula (I) corrispondono a composti aventi Formula (II) della presente invenzione quando Z^{1A} e Z^{2A} sono assenti e Z^1 è fenile.

SCHEMA 11



Composti aventi Formula (39), in cui Y è come qui descritto per i sostituenti su Z^3, si possono preparare da composti aventi Formula (39A) in cui X è un'alide oppure triflato, e Y-$B(OH)_2$ usando condizioni di appaiamento Suzuki note agli esperti nel settore e facilmente disponibili in letteratura. I composti aventi Formula (39) si possono far reagire con terz-butile piperazina-1-carbossilato e un agente riducente come triacetossiboroidruro di sodio a fornire composti aventi Formula (40). La reazione è tipicamente realizzata in un solvente come ma non limitato a cloruro di metilene. I composti aventi Formula (41) si possono preparare da composti aventi Formula (40) facendo reagire gli ultimi con $R^{57}X$, in cui X è un'alide, e NaH in un solvente come N,N-dimetilformammide, e quindi il materiale risultante si può trattare con trietilsilano e acido trifluoroacetico in diclorometano. I composti aventi Formula (41) si possono usare come descritto nello schema 10 in cui L^1-Z^3 è come mostrato in Formula (41).

SCHEMA 12



Come mostrato nello schema 12, sostituiti piperazin-2-onI in cui R^{57} è alchile, si possono far reagire con composti aventi Formula (6) e un agente riducente come triacetossiboroidruro di sodio in diclorometano a fornire composti aventi Formula (42). I composti aventi Formula (42) si possono ridurre a composti aventi Formula (43) usando un agente riducente come ma non limitato a idruro di litio alluminio in un solvente come ma non limitato a tetraidrofurano. I composti aventi Formula (43) si possono usare come descritto nello schema 10 in cui L^1-Z^3 è come mostrato in Formula (43).

I seguenti esempi sono presentati a fornire quella che si ritiene essere la descrizione delle procedure e degli aspetti concettuali dell'invenzione più utile e rapida da comprendere. I composti esemplificati sono stati nominati usando la versione 5.06 ACD/ChemSketch (05 giugno 2001, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), Versione 12.01 di ACD/ChemSketch (13 May 2009), Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), oppure ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Gli intermedi sono stati nominati usando ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

ESEMPIO 1

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 1A

terz-butile 4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazina-1-carbossilato

4'-Clorobifenil-2-carbossaldeide (4.1 g), terz-butile piperazina-1-carbossilato (4.23 g), e triacetossiboroidruro di sodio (5.61 g) in CH_2Cl_2 (60 ml) sono stati mescolati per 24 ore. La reazione è stata bloccata con metanolo e versata in etere. La soluzione è stata lavata con acqua e soluzione salina, concentrata, e cromatografata su silica gel con 2-25% etil acetato/esani.

ESEMPIO 1B

1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazina

Dell'esempio 1A (3.0 g) e trietilsilano (1 ml) sono stati mescolati in CH_2Cl_2 (30 ml) e acido trifluoroacetico (30 ml) per 2 ore, e la reazione è stata concentrata quindi rimessa in etere e concentrata di nuovo. Il materiale è stato messo in diclorometano (200 ml) e soluzione $NaHCO_3$ (100 ml), e suddiviso. Lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4, e condensato a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 1C

Terz-butile 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fluorobenzoato Terz-butile 4-bromo-2-fluorobenzoato (14.0 g), dell'esempio 1B (16.05 g), $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibenzilideneacetone)dipalladio(O))(1.40 g), 2-(di-terz-butilfosfino)bifenile (1.82 g), e K_3PO_4 (16.2 g) sono stati mescolati in 1,2-dimetossietano (300 ml) a 80°C per 24 ore. La reazione è stata raffreddata e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 10-20% etil acetato/esani.

ESEMPIO 1D

terz-butile 2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato

1H-Pirrolo[2,3-B]piridin-5-olo (167 mg), dell'esempio 1C (500 mg), e Cs_2CO_3 (508 mg) sono stati mescolati in dimetilsolfossido (5 ml) a 130°C per 24 ore. La miscela è stata raffreddata, diluita con etil acetato, lavata tre volte con acqua, e fisiologica, e asciugata (Na_2SO_4), filtrata e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 25% etil acetato/esani.

ESEMPIO 1E

acido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Dell'esempio 1D (200 mg) e trietilsilano (1 ml) sono stati mescolati in diclorometano (15 ml) e acido trifluoroacetico (15 ml) per 1 ora. La miscela è stata concentrata, ripresa in etil acetato, lavata due volte con NaH_2PO_4, e fisiologica, e asciugata (Na_2SO_4), filtrata e concentrata.

ESEMPIO 1F

3-nitro-4-((tetraidro-2H-piran-4-il)metilammino)benzensolfonammide

4-Fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (2.18 g), 1-(tetraidropiran-4-il)metilammina (1.14 g), e trietilammina (1 g) sono stati mescolati in tetraidrofurano (30 ml) per 24 ore. La soluzione è stata diluita con etil acetato, lavata con soluzione NaH_2PO_4 e fisiologica, e asciugata (Na_2SO_4), filtrata e concentrata. Il prodotto è stato triturato da etil acetato.

ESEMPIO 1G

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Dell'esempio 1E (115 mg), dell'esempio 1F (67 mg), idrocloruro di 1-etil-3-[3-(dimetilammino)propil]-carbodiimide (82 mg), e 4-dimetilamminopiridina (26 mg) sono stati mescolati in CH_2Cl_2 (3 ml) per 24 ore. La reazione è stata raffreddata e cromatografata su silica gel con 0-5% metanolo/etil acetato. ^1H NMR (300MHz,

dimetilsolfossido-d_6) δ 11.48 (brs, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.46 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 6.76 (m, 4H), 6.28 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.89 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 2.40 (m, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.25 (m, 4H), 0.87 (m, 2H).

ESEMPIO 2

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 2A

4-(3-morfolinopropilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo 3-(N-morfolinil)-propilammina con 1-(tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 2B

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 2A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.60 (brs, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.32 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 3.05 (m, 10H), 2.40 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).

ESEMPIO 3

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 3A

metile 4,4-dimetil-2-(trifluorometilsolfonilossi)cicloes-1-enecarbossilato

Ad una sospensione di NaH lavato in esano (17 g) in diclorometano (700 ml) è stato aggiunto 5,5-dimetil-2-metossicarbonilcicloesanone (38.5 g) a gocce a 0°C. Dopo mescolamento per 30 minuti, la miscela è stata raffreddata a -78°C ed è stata aggiunta anidride trifluorometansolfonica (40 ml). La miscela di reazione è stata scaldata a temperatura ambiente e mescolata per 24 ore. Lo strato organico è stato lavato con fisiologica, asciugato (Na_2SO_4), filtrato, e concentrato a dare il prodotto.

ESEMPIO 3B

metile 2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enecarbossilato

dell'esempio 3A (62.15g), acido 4-clorofenilboronico (32.24 g), CsF (64 g) e tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (2g) in 2:1 dimetossietano /metanolo (600 ml) sono stati scaldati a 70°C per 24 ore. La miscela è stata concentrata. È stato aggiunto etere (4x 200 ml) e la miscela è stata filtrata. La soluzione combinata di etere è stata concentrata a dare il prodotto.

ESEMPIO 3C

(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metanolo

Ad una miscela di $LiBH_4$ (13g), di esempio 3B (53.8 g) ed etere (400 ml), è stato aggiunto metanolo (25 ml) lentamente con una siringa. La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per 24 ore. La reazione è stata bloccata con 1N HCl raffreddando con ghiaccio. La miscela è stata diluita con acqua ed estratta con etere (3x 100 ml). Gli estratti sono stati asciugati (Na_2SO_4), filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 0-30% etil acetato/esani.

ESEMPIO 3D

terz-butile 4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazina-1-carbossilato

È stato aggiunto cloruro di mesile (7.5 ml) mediante siringa all'esempio 3C (29.3 g) e trietilammina (30 ml) in CH_2Cl_2 (500 ml) a 0°C, e la miscela è stata mescolata per 1 minuto. È stata aggiunta N-t-butossicarbonilpiperazina (25 g) e la miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per 24 ore. La sospensione è stata lavata con fisiologica, asciugata, (Na_2SO_4), filtrata, e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 10-20% etil acetato/esani.

ESEMPIO 3E

1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazina

Dell'esempio 3D (1 g) è stato mescolato in diclorometano (10 ml), acido trifluoroacetico (10 ml), e trietilsilano (1 ml) per 1 ora. La miscela è stata concentrata, ripresa in una miscela di diclorometano (100 ml) e soluzione acquosa satura di Na_2CO_3 (20 ml) e mescolata per 10 minuti. Gli strati sono stati separati, e lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4, filtrato e concentrato a dare il prodotto.

ESEMPIO 3F

5-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Ad una miscela di 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (15.4 g) in tetraidrofurano (250 ml) è stata aggiunta litio esametildisilazide 1M in tetraidrofurano (86 ml), e dopo 10 minuti, è stato aggiunto TIPS-Cl (triisopropilclorosilano) (18.2 ml). La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per 24 ore. La reazione è stata diluita con etere, e la soluzione risultante è stata lavata due volte con acqua. Gli estratti sono stati asciugati (Na_2SO_4), filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 10% etil acetato/esani.

ESEMPIO 3G

1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-olo

Ad una miscela dell'esempio 3F (24.3 g) in tetraidrofurano (500 ml) a -78°C è stato aggiunto 2.5M BuLi (30.3 ml). Dopo 2 minuti, è stato aggiunto trimetilborato (11.5 ml), e la miscela è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 1 ora. La reazione è stata versata in acqua, estratta tre volte con etil acetato, e gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica e concentrati. Il prodotto grezzo è stato ripreso in tetraidrofurano (200 ml) a 0°C, ed è stato aggiunto 1M NaOH (69 ml), seguito da 30% H_2O_2 (8.43 ml), e la soluzione è stata mescolata per 1 ora. $Na_2S_7O_3$ (10 g) è stato aggiunto, e il pH è stato regolato a 4-5 con HCl concentrato e NaH_2PO_4 solido. La soluzione è stata estratta due volte con etil acetato, e gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati (Na_2SO_4), filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 5-25% etil acetato/esani.

ESEMPIO 3H

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-fluorobenzoato

Una miscela dell'esempio 3G (8.5 g), metile 2,4-difluorobenzoato (7.05 g), e K_3PO_4 (9.32 g) in diglyme (40 ml) a 115°C è stata mescolata per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, diluita con etere (600 ml), e lavata due volte con acqua, e fisiologica, e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 2-50% etil acetato/esani.

ESEMPIO 3I

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato

Una miscela dell'esempio 3H (1.55 g), dell'esempio 3E (2.42 g), e HK_2PO_4 (1.42 g) in dimetilsolfossido (20 ml) a 135°C è stata mescolata per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, diluita con etere (400 ml), e lavata con 3x 1M NaOH, e fisiologica, e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 10-50% etil acetato/esani.

ESEMPIO 3J

acido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Dell'esempio 3I (200 mg) in diossano (10 ml) e 1M NaOH (6 ml) a 50°C è stato mescolato per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, aggiunta ad una soluzione NaH_2PO_4, ed estratta tre volte con etil acetato. Gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica, e concentrati a dare il prodotto puro.

ESEMPIO 3K

terz-butile 1-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilcarbammato

Terz-butile piperidin-4-ilcarbammato (45.00 g, 225 mmol) e diidro-2H-piran-4(3H)-one (24.74 g, 247 mmol) sono stati aggiunti a diclorometano (1000 ml). Triacetossiboroidruro di sodio (61.90 g, 292 mmol) è stato aggiunto, e la soluzione è stata mescolata a temperatura ambiente per 16 ore. La soluzione è stata estratta con 1M idrossido di sodio e asciugata con solfato di sodio anidro. La soluzione è stata filtrata e concentrata e purificata su colonna cromatografica flash su silica gel con 10% metanolo (in diclorometano) aumentando a 20% metanolo (in diclorometano).

ESEMPIO 3L

1-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ammina diidrocloruro

Una soluzione dell'esempio 3K (52.57 g, 185 mmol) in diclorometano (900 ml) è stata trattata con 4M HCl acquoso (462 ml), e la soluzione è stata mescolata energicamente a temperatura ambiente per 16 ore. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto a dare il prodotto grezzo come sale diidrocloruro, che è stato usato senza ulteriore purificazione.

ESEMPIO 3M

3-nitro-4-(1-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilammino)benzensolfonammide

E' stato aggiunto dell'esempio 3L (22.12 g, 86 mmol) a 1,4-diossano (300 ml) e acqua (43 ml). È stata aggiunta trietilammina (43.6 ml, 31.6 g, 313 mmol), e la miscela è stata mescolata a temperatura ambiente fino a quando l'esempio 3L si era completamente sciolto. È stata aggiunta 4-cloro-3-nitrobenzensolfonammide e la miscela è stata scaldata a 90°C per 16 ore. La miscela è stata raffreddata, e i solventi sono stati rimossi sotto vuoto. È stato aggiunto 10% metanolo (in diclorometano) e la soluzione è stata mescolata energicamente a temperatura ambiente fino ad ottenimento di una sospensione sottile. Il solido è stato isolato filtrando sotto vuoto e lavato con diclorometano a dare prodotto puro.

ESEMPIO 3N

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 3M all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (brs, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.05 (m, 10H), 2.73 (m, 4H), 2.17 (m, 10H), 1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 4

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 4A

4-(1-metilpiperidin-4-ilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo 4-ammino-N-metilpiperidina per 1-(tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 4B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 4A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (brs, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.09 (m, 8H), 2.77 (m, 2H), 2.05-2.30 (m, 10H), 1.95 (s, 3H), 1.39 (t, 2H), 1.24 (m, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 5

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 5A

3-nitro-4-((tetraidro-2H-piran-4-il)metilammino)benzensolfonammide

Una miscela di 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (2.18 g), 1-(tetraidropiran-4-il)metilammina (1.14 g), e trietilammina (1 g) in tetraidrofurano (30 ml) sono stati mescolati per tutta la notte, neutralizzati con HCl concentrato e concentrati. Il residuo è stato sospeso in etil acetato e i precipitati sono stati raccolti, lavati con acqua e asciugati a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 5B

metile 4,4-dimetil-2-(trifluorometilsolfonilossi)cicloes-1-enecarbossilato

Ad una sospensione di NaH lavato in esano (17 g) in diclorometano (700 ml) è stato aggiunto 5,5-dimetil-2-metossicarbonilcicloesanone (38.5 g) a gocce a 0°C. Dopo mescolamento per 30 minuti, la miscela è stata raffreddata a -78°C ed è stata aggiunta anidride trifluorometansolfonica (40 ml). La miscela di reazione è stata scaldata a temperatura ambiente e mescolata per 24 ore. Lo strato organico è stato lavato con fisiologica, asciugato (Na_2SO_4), filtrato e concentrato a dare il prodotto.

ESEMPIO 5C

metile 2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enecarbossilato

Dell'esempio 5B (62.15g), acido 4-clorofenilboronico (32.24 g), CsF (64 g) e tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (2g) in 2:1 dimetossietano /metanolo (600 ml) sono stati scaldati a 70°C per 24 ore. La miscela è stata concentrata. È stato aggiunto etere (4x 200 ml) e la miscela è stata filtrata. La soluzione combinata di etere è stata concentrata a dare il prodotto.

ESEMPIO 5D

(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metanolo

Ad una miscela di $LiBH_4$ (13g), di esempio 5C (53.8 g) ed etere (400 ml), è stato aggiunto metanolo (25 ml) lentamente con una siringa. La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per 24 ore. La reazione è stata bloccata con 1N HCl raffreddando con ghiaccio. La miscela è stata diluita con acqua ed estratta con etere (3x 100 ml). Gli estratti sono stati asciugati (Na_2SO_4), filtrati e concentrati . Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 0-30% etil acetato/esani.

ESEMPIO 5E

terz-butile 4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazina-1-carbossilato

È stato aggiunto cloruro di mesile (7.5 ml) mediante siringa all'esempio 5D (29.3 g) e trietilammina (30 ml) in CH_2Cl_2 (500 ml) a 0°C, e la miscela è stata mescolata per 1 minuto. È stata aggiunta N-t-butossicarbonilpiperazina (25 g) e la miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per 24 ore. La sospensione è stata lavata con fisiologica, asciugata, (Na_2SO_4), filtrata e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 10-20% etil acetato/esani.

ESEMPIO 5F

1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazina

Dell'esempio 5E (200 mg) e trietilsilano (1 ml) sono stati mescolati in diclorometano (15 ml) e acido trifluoroacetico (15 ml) per 1 ora. La miscela è stata concentrata, ripresa in etil acetato, lavata due volte con NaH_2PO_4, e fisiologica, e asciugata (Na_2SO_4), filtrata e concentrata.

ESEMPIO 5G

5-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Ad una miscela di 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (15.4 g) in tetraidrofurano (250 ml) è stata aggiunta litio esametildisilazide 1M in tetraidrofurano (86 ml), e dopo 10 minuti, è stato aggiunto TIPS-Cl (triisopropilclorosilano) (18.2 ml). La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per 24 ore. La reazione è stata diluita con etere, e la soluzione risultante è stata lavata due volte con acqua. Gli estratti sono stati asciugati (Na_2SO_4), filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 10% etil acetato/esani.

ESEMPIO 5H

1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol

Ad una miscela dell'esempio 5G (24.3 g) in tetraidrofurano (500 ml) a -78°C è stato aggiunto 2.5M BuLi (30.3 ml). Dopo 2 minuti, è stato aggiunto trimetilborato (11.5 ml), e

la miscela è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 1 ora. La reazione è stata versata in acqua, estratta tre volte con etil acetato, e gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica e concentrati. Il prodotto grezzo è stato ripreso in tetraidrofurano (200 ml) a 0°C, ed è stato aggiunto 1M NaOH (69 ml) seguito da 30% H_2O_2 (8.43 ml), e la soluzione è stata mescolata per 1 ora. E' stato aggiunto $Na_2S_2O_3$ (10 g), e il pH è stato regolato a 4-5 con HCl concentrato e NaH_2PO_4 solido. La soluzione è stata estratta due volte con etil acetato, e gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati (Na_2SO_4), filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 5-25% etil acetato/esani.

ESEMPIO 5I

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-fluorobenzoato

Una miscela dell'esempio 5H (8.5 g), metile 2,4-difluorobenzoato (7.05 g), e K_3PO_4 (9.32 g) in diglyme (40 ml) a 115°C è stata mescolata per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, diluita con etere (600 ml), e lavata due volte con acqua, e fisiologica, e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 2-50% etil acetato/esani.

ESEMPIO 5J

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato

Una miscela dell'esempio 5I (1.55 g), dell'esempio 5F (2.42 g), e HK_2PO_4 (1.42 g) in dimetilsolfossido (20 ml) a 135°C è stata mescolata per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, diluita con etere (400 ml), e lavata con 3x 1M NaOH, e fisiologica, e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 10-50% etil acetato/esani.

ESEMPIO 5K

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoic acid

Dell'esempio 5J (200 mg) in diossano (10 ml) e 1M NaOH (6 ml) a 50^0C sono stati mescolati per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, aggiunta a soluzione NaH_2PO_4, ed estratta tre volte con etil acetato. Gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica, e concentrati a dare il prodotto puro.

ESEMPIO 5L

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Dell'esempio 5K (3.39 g), dell'esempio 5A (1.87 g), 1-etil-3-[3-(dimetilammino)propil]-carbodiimide idrocloruro (2.39 g), e 4-dimetilamminopiridina (1.09 g) sono stati mescolati in CH_2Cl_2 (40 ml) per 24 ore. La reazione è stata raffreddata e cromatografata su silica gel con 25-100% etil acetato/esani, quindi 10% metanolo/etil acetato con 1% acido acetico, a dare il prodotto (1.62 g, 32%) come solido bianco. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) 11.65 (br s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.30 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.18 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.61 (dd, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.24 (m, 4H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 6

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 6A

4-(4-metilpiperazin-1-ilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Una bottiglia da 50 ml a fondo tondo è stata caricata con 4-cloro-3-nitrobenzensolfonammide (1 g, 4.23 mmol), 4-metilpiperazin-1-ammina diidrocloruro (1 g, 5.32 mmol), e N^1,N^1,N^2,N^2-tetrametiletano-1,2-diammina (3 ml, 20.01 mmol) in diossano (10 ml). La miscela di reazione è stata messa a riflusso per 12 ore. Dopo questo tempo, la miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, il sale filtrato via mediante un imbuto Buchner, e il solvente rimosso sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato aggiunto a una colonna di silica gel (Analogix, SF65-200g) e purificato eluendo con 0-5% metanolo in diclorometano.

ESEMPIO 6B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 6A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (brs, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.04 (m, 4H), 2.89 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (br s, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.05 (m, 4H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 7 (Non rivendicato)

2-(9H-carbazol-4-ilossi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpipendin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)benzammide

ESEMPIO 7A

etile 2-(9H-carbazol-4-ilossi)-4-fluorobenzoato

Questo esempio è stato preparato sostituendo etile 2,4-difluorobenzoato per metile 2,4-difluorobenzoato e 4-idrossicarbazole all'esempio 3G nell'esempio 3H.

ESEMPIO 7B

etile 2-(9H-carbazol-4-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 7A all'esempio 3H nell'esempio 3I.

ESEMPIO 7C

2-(9H-carbazol-4-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoic acid

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 7B all'esempio 3I nell'esempio 3J, eccetto che qui, fino al completamento della reazione, sono stati aggiunti acqua e 2N HCl sono stati aggiunti per regolare il pH a 2, e il sale HCl del prodotto è stato estratto usando $CHCl_3/CH_3OH$.

ESEMPIO 7D

2-(9H-carbazol-4-ilossi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)benzammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 7C all'esempio 1E e l'esempio 4A all'esempio 1F nell'esempio 1 G, eccetto che qui la purificazione è stata fatta mediante HPCL preparativa usando una colonna C18, 250 x 50 mm, 10µ, ed eluendo con un gradiente di 20-100% CH_3CN vs. 0.1% acido trifluoroacetico in acqua, dando il prodotto come sale bistrifluoroacetato. ^1H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido -d_6) δ 11.82 (br s, 1H), 11.40 (s, 1H), 9.70, 9.40 (entrambi v br s, totale 2H), 8.40 (d, 1H), 8.10 (br d, 1H), 7.90 (br d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 7.07 (m, 4H), 6.78 (dd, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.60, 3.30, 3.10,2.80 (tutto br m, totale 11H), 2.20, 2.10, 2.00 (tutto br m, totale 8H), 1.78 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 8 (Non rivendicato)

2-(9H-carbazol-4-ilossi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)ammino]fenil}solfonil)benzammide

ESEMPIO 8A

3-nitro-4-(3-(pirrolidin-1-il)propilammino)benzensolfonammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ammina per 1-(tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 8B

2-(9H-carbazol-4-ilossi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)ammino]fenil}solfonil)benzammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 7C all'esempio 1E e l'esempio 8A all'esempio 1F nell'esempio 1G, eccetto che qui la purificazione è stata fatta mediante HPCL preparativa usando una colonna C18, 250 x 50 mm, 10µ, ed eluendo con un gradiente di 20-100% CH_3CN vs. 0.1% acido trifluoroacetico in acqua, dando il prodotto come sale bistrifluoroacetato.. ^1H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido -d_6) δ 11.80 (br s, 1H), 11.42 (s, 1H), 9.50, 9.25 (entrambi v br s, totale 2H), 8.58 (br t, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 7.07 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.70, 3.60, 3.20. 3.00 (tutto br m, totale 18H), 2.18 (br m, 2H), 2.00-180 (rivestimento, 8H), 1.42 (m, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 9

Trans-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 9A

Trans-terz-butile 4-morfolinocicloesilcarbammato

Una soluzione di terz-butil-4-amminocicloesilcarbammato (20.32 g, 95 mmol), bis(2-bromoetil) etere (14.30 ml, 114 mmol) e trietilammina (33.0 ml, 237 mmol) in N,N-dimetilformammide (200 ml) è stata mescolata per 16 ore a 70 °C. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, concentrata e il prodotto è stato estratto con etil acetato. Lo strato organico è stato lavato con soluzione di carbonato di sodio (15% acq.), asciugato e concentrato. Il prodotto è stato usato nel passaggio successivo senza purificazione.

ESEMPIO 9B

Trans-4-morfolinocicloesanammina diidrocloruro

A una soluzione di trans-terz-butil-4-morfolinocicloesilcarbammato (19.2 g, 67.5 mmol) in diclorometano (100 ml) è stato aggiunto HCl (100 ml, 400 mmol) (4M in diossano) e la miscela di reazione è stata mescolata per 16 ore a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata diluita con etere e il sale solido è stato filtrato via, e asciugato in un forno.

ESEMPIO 9C

Trans-4-(4-morfolinocicloesilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Una soluzione di trans-4-morfolinocicloesanammina diidrocloruro (5 g, 19.44 mmol), 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (4.32 g, 19.63 mmol) e trietilammina (20 ml, 143 mmol) in tetraidrofurano (60 ml) è stata mescolata per 16 ore a temperatura ambiente. Il

prodotto solido è stato filtrato via, lavato con tetraidrofurano, etere, diclorometano (3 x) e asciugato sotto vuoto.

ESEMPIO 9D

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 9C all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.61 (brs, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.18 (m, 6H), 2.05 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.38 (m, 6H), 1.15 (m, 3H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 10

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-metossietil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 10A

4-(2-metossietilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo 2-metossietilammina per 1-(tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 10B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-l-en-l-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-metossietil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 10A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (brs, 1H), 8.58-8.49 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.61-3.51 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (br s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 11

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-tetraidro-2H-piran-3-ilmetil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 11A

(S)-3-nitro-4-((tetraidro-2H-piran-3-il)metilammino)benzensolfonammide e (R)-3-nitro-4-((tetraidro-2H-piran-3-il)metilammino)benzensolfonammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo (tetraidro-2H-piran-3-il)metanammina per 1-(tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 11B

(S)-3-nitro-4-((tetraidro-2H-piran-3-il)metilammino)benzensolfonammide

La miscela racemica dell'esempio 11A è stata risolta mediante SFC chirale su una colonna AD (21mm i.d.x 250 mm in lunghezza) usando un gradiente di 10-30% 0.1% dietilammina metanolo in CO_2 per 15 minuti (temperatura del forno: 40°C; velocità di flusso: 40 ml/minuto) a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 11C

(R)-3-nitro-4-((tetraidro-2H-piran-3-il)metilammino)benzensolfonammide

La miscela racemica dell'esempio 11A è stata risolta mediante SFC chirale su una colonna AD (21mm i.d.x 250 mm in lunghezza) usando un gradiente di 10-30% 0.1% dietilammina metanolo in CO_2 per 15 minuti (temperatura del forno: 40°C; velocità di flusso: 40 ml/minuto) a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 11D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-tetraidro-2H-piran-3-ilmetil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Ad una miscela dell'esempio 3J (59.8 mg, 0.105 mmol), dell'esempio 11B (33mg, 0.105 mmol) e N,N-dimetilpiridin-4-ammina (38.4 mg, 0.314 mmol) in diclorometano (5 ml) è stato aggiunto idrocloruro di 1-etil-3-[3-(dimetilammino)propil]-carbodiimide (24.07 mg, 0.13 mmol). La miscela di reazione è stata mescolata a temperatura ambiente per tutta la notte e concentrata. Il residuo è stato purificato mediante HPLC a fase inversa su una colonna C18 usando un gradiente di 40-60% acetonitrile/0.1% acido trifluoroacetico in acqua a dare il composto del titolo come sale trifluoroacetato. Il sale dell'acido trifluoroacetico è stato disciolto in diclorometano (6 ml) e lavato con 50% $NaHCO_3$ acquoso. Lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4 anidro e concentrato a dare il composto del titolo. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido -d_6) δ 11.68 (s, 1 H), 11.40 (s, br, 1 H), 8.53 - 8.58 (m, 2 H), 8.04 (d, 1 H), 7.80 (dd, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.02 - 7.09 (m, 3 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 3.79 (dd, 1 H), 3.69 - 3.73 (m, 1 H), 3.22 - 3.37 (m, 3 H), 3.16 - 3.21 (m, 1 H), 3.07 (s, 4 H), 2.74 (s, 2 H), 2.09 - 2.24 (m, 6 H), 1.95 (s, 2 H), 1.86 - 1.93 (m, 1 H), 1.79 - 1.85 (m, 1 H), 1.58 - 1.64 (m, 1 H), 1.42 - 1.51 (m, 1 H), 1.38 (t, 2 H), 1.25 - 1.34 (m, 1 H), 0.92 (s, 6 H).

ESEMPIO 12

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-diossan-2-ilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 12A

4-((1,4-diossan-2-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Del (1,4-Diossan-2-il)metanolo (380 mg, 3.22 mmol) in tetraidrofurano (30 ml) è stato trattato con idruro di sodio (60%) (245 mg, 6.13 mmol) a temperatura ambiente per 30 minuti. La miscela di reazione è stata raffreddata in bagno ghiacciato ed è stata aggiunta 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (675 mg, 3.06 mmol). La miscela risultante è stata mescolata a temperatura ambiente per 2 ore ed è stata aggiunta un'altra porzione di idruro di sodio (60%) (245 mg, 6.13 mmol). La miscela di reazione è stata mescolata per tutta la notte e bloccata con acqua gelida (3 ml). La miscela nebulosa è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato. Il residuo è stato triturato con metanolo a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 12B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-diossan-2-ilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 12A al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido -d_6) δ 11.67 (s, 1 H), 11.42 (s, br, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.03 (d, 2 H), 7.48 - 7.55 (m, 3 H), 7.41 (d, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 7.04 (d, 2 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.21 (d, 1 H), 4.20 - 4.28 (m, 2 H), 3.85 - 3.91 (m, 1 H), 3.82 (dd, 1 H), 3.74 - 3.78 (m, 1 H), 3.59 - 3.69 (m, 2 H), 3.41 - 3.51 (m, 2 H), 3.05 - 3.17 (m, 4 H), 2.83 (s, br, 2 H), 2.27 (s, br, 4 H), 2.15 (s, 2 H), 1.96 (s, 2 H), 1.39 (t, 2 H), 0.93 (s, 6 H).

ESEMPIO 13

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-tetraidro-2H-piran-3-ilmetil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 11C al posto dell'esempio 11B. Lo spettro protonico NMR dell'esempio 13 e dell'esempio 11D sono identici. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido -d_6) δ 11.68 (s, 1 H), 11.40 (s, br, 1 H), 8.53 - 8.58 (m, 2 H), 8.04 (d, 1 H), 7.80 (dd, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.02 - 7.09 (m, 3 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 3.79 (dd, 1 H), 3.69 - 3.73 (m, 1 H), 3.22 - 3.37 (m, 3 H), 3.16 - 3.21 (m, 1 H), 3.07 (s, 4 H), 2.74 (s, 2 H), 2.09 - 2.24 (m, 6 H), 1.95 (s, 2 H), 1.86 - 1.93 (m, 1 H), 1.79 - 1.85 (m, 1 H), 1.58 - 1.64 (m, 1 H), 1.42 - 1.51 (m, 1 H), 1.38 (t, 2 H), 1.25 - 1.34 (m, 1 H), 0.92 (s, 6 H).

ESEMPIO 14

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-(2-naftilsolfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando naftalene-2-solfonammide (47 mg, 0.227 mmol) al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.82 (s, 1 H), 11.69 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.97 (dd, 2 H), 7.82 (dd, 1 H), 7.66 - 7.71 (m, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 2 H), 7.34 (d, 2 H), 7.04 (d, 2 H), 6.65 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 3.04 (s, 4 H), 2.72 (s, 2 H), 2.10 - 2.20 (m, 6 H), 1.95 (s, 2 H), 1.38 (t, 2 H), 0.92 (s, 6 H).

ESEMPIO 15

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 15A

metile 6,6-dimetil-4-ossotetraidro-2H-piran-3-carbossilato

Ad una sospensione di NaH lavato con esano (0.72 g, 60% in olio minerale) in tetraidrofurano (30 ml) è stata aggiunta una soluzione di 2,2-dimetildiidro-2H-piran-4(3H)-one (2.0 g) in tetraidrofurano (20ml). La sospensione è stata mescolata a temperatura ambiente per 30 minuti. Il dimetilcarbonato (6.31 ml) è stato aggiunto a gocce mediante siringa. La miscela è stata scaldata a riflusso per 4h. LC/MS mostrava il prodotto atteso come prodotto prevalente. La miscela è stata acidificata con 5% HCl ed estratta con diclorometano (100 ml x 3) e lavata con acqua, fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Dopo evaporazione, il prodotto grezzo è stato caricato su una colonna ed eluito con 10% etil acetato in esano a dare il prodotto.

ESEMPIO 15B

metile 6,6-dimetil-4-(trifluorometilsolfonilossi)-5,6-diidro-2H-piran-3-carbossilato

Ad una sospensione in agitazione raffreddata (0°C) di NaH (0.983 g, 60% in olio minerale) in etere (50 ml) è stato aggiunto dell'esempio 15A (3.2 g). La miscela è stata mescolata a 0°C per 30 minuti prima dell'aggiunta di Tf_2O (4.2 ml). La miscela è stata quindi mescolata a temperatura ambiente per tutta la notte. La miscela è stata diluita con etere (200 ml) e lavata con 5% HCl, acqua e fisiologica. Dopo asciugatura con Na_2SO_4, l'evaporazione del solvente ha dato il prodotto grezzo che è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione

ESEMPIO 15C

metile 4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-carbossilato

A una soluzione dell'esempio 15B (2.88 g), acido 4-clorofenilboronico (1.88 g) e $Pd(Ph_3P)_4$ (0.578 g) in toluene (40 ml) ed etanolo (10 ml) è stato aggiunto 2N Na_2CO_3 (10 ml). La miscela è stata mescolata a riflusso per tutta la notte. La miscela è stata diluita etere (300 ml) e lavata con acqua, fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Dopo evaporazione del solvente, il residuo è stato caricato su una colonna ed eluito con 3% etil acetato in esano a dare il prodotto.

ESEMPIO 15D

(4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il)metanolo

A una soluzione dell'esempio 15C (1.6 g) in etere (20 ml) è stato aggiunto $LiAlH_4$ (1.2 g). La miscela è stata mescolata per 4 ore. La miscela è stata acidificata attentamente con 5% HCl ed estratta con etil acetato (100 ml x 3) e lavata con acqua, fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Dopo concentrazione, il prodotto grezzo è stato caricato su una colonna ed eluito con 10% etil acetato in esano a dare il prodotto.

ESEMPIO 15E

4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-carbaldeide

A una soluzione di cloruro di ossalile (1.1 g) in diclorometano (30 ml) a -78°C è stato aggiunto dimetilsolfossido (6.12 ml). La miscela è stata mescolata alla temperatura per 30 minuti, e quindi una soluzione dell'esempio 15D (1.2 g) in diclorometano (10 ml) è stato aggiunto. La miscela è stata mescolata a -78°C per 2 ore prima dell'aggiunta di trietilammina (10 ml). La miscela è stata mescolata per tutta la notte e la temperatura è stata lasciata salire a temperatura ambiente. La miscela è stata diluita con etere (300 ml) e lavata con acqua, fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. La concentrazione del solvente e la purificazione mediante colonna (5% etil acetato in esano) hanno dato il prodotto.

ESEMPIO 15F

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(piperazin-1-il)benzoato

Una miscela dell'esempio 3H (20.5 g) e piperazina (37.0 g) in dimetilsolfossido (200 ml) è stata scaldata a 110°C per 24 ore, e la miscela è stata lasciata raffreddare a temperatura ambiente. La miscela è stata versata in acqua (1 L), estratta tre volte con diclorometano, e gli estratti combinati sono stati lavati con 2x acqua, e fisiologica e filtrata e concentrata a dare il prodotto puro.

ESEMPIO 15G

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato

A una soluzione dell'esempio 15E (100 mg) e l'esempio 15F (177 mg) in diclorometano (10 ml) è stato aggiunto triacetossiboroidruro di sodio (154 mg). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata diluita con etil acetato (200 ml) e lavata con 2%NaOH, acqua e fisiologica. Dopo asciugatura con Na_2SO_4, la miscela è stata filtrata e il solvente è stato fatto evaporare sotto vuoto. Il residuo è stato caricato su una colonna ed eluito con 30% etil acetato in esano a dare il prodotto puro.

ESEMPIO 15H

acido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

A una soluzione dell'esempio 15G (254 mg) in tetraidrofurano (4 ml), metanolo (2 ml) e acqua (2 ml) è stato aggiunto LiOH H_2O (126mg). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata quindi neutralizzata con 5% HCl e diluita con etil acetato (200 ml). Dopo lavaggio con fisiologica, è stata asciugata con Na_2SO_4. La filtrazione e l'evaporazione del solvente ha dato il prodotto.

ESEMPIO 15I

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 1G, sostituendo l'esempio 1E con l'esempio 15H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido -d_6) δ 11.68 (br s, 1H), 11.42 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.12 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.11(s, 2H), 3.85(m, 2H), 3.27(m, 6H), 3.07 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.14 (m, 5H), 1.92(m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.24(m, 2H), 1.10 (s, 6H).

ESEMPIO 16

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-metossietil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 16A

4-(2-metossietilammino)-3-(trifluorometilsolfonil)benzensolfonammide

4-Fluoro-3-(trifluorometilsolfonil)benzensolfonammide (1.536 g, 5 mmol), 2-metossietanammina (0.376 g, 5mmol), e trietilammina (1.939 g, 15 mmol) in soluzione di tetraidrofurano anidro (30 ml) è stata scaldata a 55°C per 3 ore. La soluzione è stata diluita con etil acetato, lavata con acqua e fisiologica, e asciugata (Na_2SO_4), filtrata e il filtrato è stato concentrato. Il materiale grezzo è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

ESEMPIO 16B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-metossietil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 16A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (brs, 1H), 8.14 (m 1H), 8.03 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.06 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 17

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-({4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)benzammide

ESEMPIO 17A

4-((tetraidro-2H-piran-4-il)metilammino)-3-(trifluorometilsolfonil)benzensolfonammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo 1-(tetraidropiran-4-il)metilammina per 2-metossietanammina nell'esempio 16A.

ESEMPIO 17B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-({4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)benzammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 17A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.70 (brs, 1H), 8.15 (m 1H), 8.04 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.18 (d, 1H), 3.85 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.84 (m, 1 H), 1.54 (m, 2H), 1.39(t, 2H), 1.24 (m, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 18 (Non rivendicato)

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilossi)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)benzammide

ESEMPIO 18A

metile 2-(1H-indol-5-ilossi)-4-fluorobenzoato

Una miscela di 5-idrossiindolo (8.5 g), metile 2,4-difluorobenzoato (7.05 g), e K_3PO_4 (9.32 g) in diglyme (40 ml) a 115°C è stata mescolata per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, diluita con etere (600 ml), e lavata due volte con acqua, e fisiologica, e

concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 2-50% etil acetato/esani.

ESEMPIO 18B

metile 2-(1H-indol-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato

Una miscela dell'esempio 18A (1.7 g), dell'esempio 3E (1.8 g), e HK_2PO_4 (1.21 g) in dimetilsolfossido (20 ml) a 135°C è stata mescolata per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, diluita con etere (400 ml), e lavata con 3x 1M NaOH, e fisiologica, e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 10-50% etil acetato/esani.

ESEMPIO 18C

acido 2-(1H-indol-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Dell'esempio 18B (200 mg) in diossano (10 ml) e 1M NaOH (6 ml) a 50°C è stata mescolata per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, aggiunta a una soluzione di NaH_2PO_4, ed estratta tre volte con etil acetato. Gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica, e concentrati a dare il prodotto puro.

ESEMPIO 18D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilossi)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D sostituendo l'esempio 3J con l'esempio 18C, e l'esempio 1F all'esempio 11B. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.18 (s, 2H), 8.59-8.64 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.8 (dd, 1H),

6.65 (dd, 1H), 6.40)s, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.24-3.32 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.73 (s, 2H), 2.12-2.17 (m, 5H), 1.68-1.94 (m, 3H), 1.61 (d, 2H), 1.37 (t, 2H), 1.24-1.27 (m, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 19 (Non rivendicato)

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilossi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D sostituendo l'esempio 11B con l'esempio 9B e l'esempio 3J con l'esempio 18C. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 12.2 (s, 1H), 9.29 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.37 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J*=9.3, 2.3 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.57 (m, 2H), 7.39 - 7.47 (m, 3H), 7.10 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.05 - 7.08 (m, 2H), 6.90 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J*=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.59 - 6.63 (m, 1H), 6.55 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.72 - 3.78 (m, 4H), 3.33 - 3.43 (m, 1H), 2.99 - 3.09 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.46 - 2.54 (m, 4H), 2.16 - 2.29 (m, 3H), 2.09 - 2.14 (m, 4H), 2.05 (d, *J*=11.9 Hz, 2H), 1.97 (d, *J*=1.8 Hz, 2H), 1.87 (d, *J*=11.6 Hz, 2H), 1.19 - 1.42 (m, 6H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 20 (Non rivendicato)

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilossi)-N-({4-[(2-metossietil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D sostituendo l'esempio 11B con l'esempio 10A e l'esempio 3J con l'esempio 18C. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido - d_6) δ 11.20 (br. s, 1H) 11.15 (s, 1H) 8.59 (m, 2H) 7.81 (dd, 1H) 7.50 (d, 1H) 7.36 (m, 4H) 7.08 (m, 4H) 6.85 (dd, 1H) 6.65 (dd, 1H) 6.38 (m, 1H) 6.14 (m, 1H) 3.58 (m, 4H) 3.30 (s, 3H) 3.03 (m, 4H) 2.73 (s, 2H) 2.15 (m, 6H) 1.96 (s, 2H) 1.38 (t, 2H) 0.92 (s, 6H)

ESEMPIO 21 (Non rivendicato)

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilossi)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-tetraidro-2H-piran-3-ilmetil]ammino}fenil)solfonil]benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D sostituendo l'esempio 3J con l'esempio 18C. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido -d_6) δ 11.17 (s, 2 H), 8.53 - 8.65 (m, 2 H), 7.80 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.38 - 7.44 (m, 2 H), 7.33 (d, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 3 H), 6.82 - 6.92 (m, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 3.68 - 3.82 (m, 2 H), 3.22 - 3.32 (m, 2 H), 3.13 - 3.22 (m, 1 H), 3.03 (s, 4 H), 2.72 (s, 2 H), 2.09 - 2.23 (m, 6 H), 1.78 - 1.98 (m, 4 H), 1.56 - 1.66 (m, 1 H), 1.43 - 1.51 (m, 1 H), 1.37 (t, 2 H), 1.22 - 1.33 (m, 1 H), 0.92 (s, 6 H).

ESEMPIO 22 (Non rivendicato)

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilossi)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-tetraidro-2H-piran-3-ilmetil]ammino}fenil)solfonil]benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 11C al posto dell'esempio 11B, e l'esempio 18C al posto dell'esempio 3J. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido -d_6) δ 11.17 (s, 2 H), 8.53 - 8.65 (m, 2 H), 7.80 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.38 - 7.44 (m, 2 H), 7.33 (d, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 3 H), 6.82 - 6.92 (m, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 3.68 - 3.82 (m, 2 H), 3.22 - 3.32 (m, 2 H), 3.13 - 3.22 (m, 1 H), 3.03 (s, 4 H), 2.72 (s, 2 H), 2.09 - 2.23 (m, 6 H), 1.78 - 1.98 (m, 4 H), 1.56 - 1.66 (m, 1 H), 1.43 - 1.51 (m, 1 H), 1.37 (t, 2 H), 1.22 - 1.33 (m, 1 H), 0.92 (s, 6 H).

ESEMPIO 23 (Non rivendicato)

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilossi)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenile solfonil)benzammide

ESEMPIO 23A

metile 2-(1H-indol-5-ilossi)-4-(piperazin-1-il)benzoato

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 15F sostituendo l'esempio 3H con l'esempio 18A.

ESEMPIO 23B

metile 2-(1H-indol-5-ilossi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 15G sostituendo l'esempio 15F con l'esempio 23A.

ESEMPIO 23C

acido 2-(1H-indol-5-ilossi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 15H sostituendo l'esempio 15G con l'esempio 23B.

ESEMPIO 23D

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilossi)-N-({3-nitro-4-[(tettaidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D sostituendo l'esempio 11B con l'esempio 1F, e l'esempio 3J con l'esempio 23C. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido -d_6) δ 11.20 (br s, 1H), 11.17(s, 1H), 8.63 (t, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.36 (m, 3 H), 7.13 (m, 2 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.66 (dd, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.15 (d, 1 H), 4.10 (s, 2 H), 3.85 (m, 3 H), 3.50 (m, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 3.24 (m, 4 H), 3.02 (m, 4 H), 2.82 (m, 2 H), 2.16 (m, 2 H), 1.61 (m, 3 H), 1.25 (m, 4 H), 1.17 (s, 6 H).

ESEMPIO 24

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 24A

3-nitro-4-((tetraidro-2H-piran-4-il)metossi)benzensolfonammide

Del (Tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo (2.0 g) in tetraidrofurano (20 ml) è stato trattato con 60% NaH (1.377 g). La soluzione è stata mescolata per 20 minuti a the temperatura ambiente. A questa soluzione è stata aggiunta 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (2.84 g) a porzioni. La reazione è stata mescolata per altre 2 ore. La miscela è stata versata in acqua, neutralizzata con 10% HCl, ed estratta con etil acetato tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con $MgSO_4$, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato con cromatografia su colonna flash su silica gel eluendo con 20-60% etil acetato in esani.

ESEMPIO 24B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 24A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.00-8.02 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 3H), 7.34-7.36 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.06 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.25 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.63-1.66 (m, 2H), 1.52-1.55 (m, 1 H), 1.33-1.40 (m, 4H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 25

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-diossan-2-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 25A

4-((1,4-diossan-2-il)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 1F usando (1,4-diossan-2-il)metanammina al posto di (tetraidropiran-4-il)metanammina.

ESEMPIO 25B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-diossan-2-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 25A al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 8.53 - 8.59 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.46 - 7.54 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.75 - 3.86 (m, 3H), 3.58 - 3.68 (m, 2H), 3.45 - 3.52 (m, 2H), 3.35 - 3.43 (m, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)

ESEMPIO 26

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 26A

3-nitro-4-(2,2,2-trifluoroetilammino)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 2,2,2-trifluoroetanammina per (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 26B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 26A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 8.40 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.06 (m, 3H), 6.61 (dd, 1H), 6.26 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.19 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 27

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 27A

3-nitro-4-(3,3,3-trifluoropropilammino)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 3,3,3-trifluoropropan-l-ammina per (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 27B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 27A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.47 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.29 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.27 (m, 2H), 3.59 (q, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.18 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (m, 6H).

ESEMPIO 28

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2S)-1,4-diossan-2-ilmetossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 28A

(S)-4-((1,4-diossan-2-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

La miscela racemica dell'esempio 12A è stata risolta su di una colonna SCF chirale AD a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 28B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2S)-1,4-diossan-2-ilmetossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 28A al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.48 - 7.57 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.19 - 4.30 (m, 2H), 3.85 - 3.92 (m, 1H), 3.73 - 3.85 (m, 2H), 3.58 - 3.70 (m, 2H), 3.40 - 3.52 (m, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.85 (s, 2H), 2.18 - 2.39 (m, 3H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 29

Cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 29A

Della Cis-4-((4-metossicicloesil)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide 4-Fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (1.098 g) e l'esempio 34A (1 g) in tetraidrofurano (20 ml) è stata trattata con N,N-diisopropiletilammina (0.871 ml) per tutta la notte. La miscela di reazione è stata concentrata e il residuo è stato purificato mediante cromatografia a fase inversa, eluita con 40-55% acetonitrile in 0.1% acido trifluoroacetico in acqua per 25 min a dare l'isomero cis esempio 29A e *l'isomero trans* esempio 34B.

ESEMPIO 29B

Cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 29A al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 8.53 - 8.63 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.00 - 7.12 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.26 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.07 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.81 (dd, 2H), 1.64 - 1.74 (m, 1H), 1.48 (dd, 2H), 1.23 - 1.42 (m, 6H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 30

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2R)-1,4-diossan-2-ilmetossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 30A

(R)-4-((1,4-diossan-2-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

La miscela racemica dell'esempio 12A è stata risolta su di una colonna SCF chirale AD a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 30B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2R)-1,4-diossan-2-ilmetossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 30A al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.48 - 7.57 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.19 - 4.30 (m, 2H), 3.85 - 3.92 (m, 1H), 3.73 - 3.85 (m, 2H), 3.58 - 3.70 (m, 2H), 3.40 - 3.52 (m, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.85 (s, 2H), 2.18 - 2.39 (m, 3H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 31

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-diossan-2-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 1G sostituendo l'esempio 1E e l'esempio 1F con l'esempio 15H e l'esempio 25A, rispettivamente. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 11.46 (m, 1H), 8.54 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (m, 3H), 7.12 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.51 (m, 6H), 3.05 (m, 4H), 2.17 (m, 3H), 1.17 (s, 6H).

ESEMPIO 32

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-{4-(1,4-diossan-2-ilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil} -2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 1G sostituendo l'esempio 1E e l'esempio 1F con l'esempio 15H e l'esempio 12A, rispettivamente. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.84 (m, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.24 (m, 6H), 1.20 (m, 6H).

ESEMPIO 33

Trans-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 1G sostituendo l'esempio 1E e l'esempio 1F con l'esempio 15H e l'esempio 9C, rispettivamente. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.63 (m, 5H), 3.05 (m, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.64 (m, 4H), 2.17 (m, 6H), 2.05 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.43 (m, 6H), 1.17 (m, 6H).

ESEMPIO 34

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 34A

(4-metossicicloesil)metanammina

Della (4-Metossifenil)metanammina (1 g, 1.29 mmol) in etanolo (10 ml) è stata trattata con 5% Rh-Al_2O_3 (99.8 mg, 0.048 mmol) under H_2 atmosfere (500 psi) a 50°C per 16 ore. E' stato aggiunto altro Rh-Al_2O_3 (0.4 g) al 5%. La miscela risultante è stata mescolata in atmosfera H_2 (500 psi) a 60°C per 2 ore. Il materiale insolubile è stato filtrato via e il filtrato è stato concentrato a fornire una miscela di *prodotto cis e trans* come olio, che è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione

ESEMPIO 34B

Della trans-4-((4-metossicicloesil)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide 4-Fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (1.098 g) e l'esempio 34A (1 g) in tetraidrofurano (20 ml) è stata trattata con N,N-diisopropiletilammina (0.871 ml) per tutta la notte. La miscela di reazione è stata concentrata e il residuo è stato purificato mediante cromatografia a fase inversa, ed è stato eluito con 40-55% acetonitrile in 0.1% acido trifluoroacetico in acqua per 25 minuti.

ESEMPIO 34C

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 34B al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1 H), 11.37 (s, 1 H), 8.52 - 8.62 (m, 2 H), 8.04 (d, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.02 - 7.09 (m, 3 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 3.21 - 3.27 (m, 5 H), 3.02 - 3.12 (m, 5 H), 2.75 (s, 2 H), 2.20 (s, 4 H), 2.14 (s, 2 H), 1.93 - 2.04 (m, 4 H), 1.79 (d, 2 H), 1.55 - 1.65 (m, 1 H), 1.38 (t, 2 H), 0.97 - 1.12 (m, 4 H), 0.92 (s, 6 H).

ESEMPIO 35

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 1G sostituendo l'esempio 1E e l'esempio 1F con l'esempio 15H e l'esempio 36C, rispettivamente. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.31 (d, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.11 (m, 5H), 2.16 (m, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.19 (s, 6H).

ESEMPIO 36

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 36A

Del cloruro di 5-Bromo-6-cloropiridin-3-solfonile (8.2 g) in metanolo (20 ml) è stato raffreddato a 0 °C. A questa soluzione è stato aggiunto 7N NH_3 in metanolo (80 ml). La miscela di reazione è stata mescolata per tutta la notte. Il solvente è stato rimosso a bassa temperatura, e il residuo è stato diviso tra etil acetato e acqua. Lo stato acquoso è stato estratto con etil acetato tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati ($MgSO_4$), filtrati e concentrati. Il solido è stato purificato su colonna cromatografica flash su silica gel usando 20-100% etil acetato in esani a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 36B

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 36A per 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 24A.

ESEMPIO 36C

Una miscela dell'esempio 36B (0.702 g), dicianozinco (0.129 g), e tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (0.231 g) in N,N-dimetilformammide (2 ml) è stata degassata mediante ciclo vuoto/azoto tre volte. La miscela di reazione è stata scaldata a 120 °C per 3 ore. Dopo raffreddamento, è stata versata in acqua ed estratta con etil acetato tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati per $MgSO_4$, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato con cromatografia su colonna flash su silica gel eluendo con 20%-60% etil acetato in esani a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 36D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 36C all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.56 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.34-7.35 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.26 (d, 2H), 3.86 (dd, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.31-2.35 (m, 2H), 2.01-2.05 (m, 1H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.63-1.66 (m, 2H), 1.33-1.40 (m, 4H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 37

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 37A

1,6-diossaspiro[2.5]ottano-2-carbonitrile

Una miscela di tetraidropiran-4-one (10 ml) e cloroacetonitrile (6.4 ml) in terz-butanolo (10 ml) è stata mescolata per 10 minuti. A questa soluzione è stata aggiunta una

soluzione di potassio terz-butossido (12.11 g) in 200 ml di terz-butanolo a temperatura ambiente per 40 minuti. La miscela di reazione è stata mescolata per 16 ore, diluita con acqua e bloccata lentamente con 1 N HCl. Il solvente è stato rimosso parzialmente mediante evaporazione rotante. E' stato quindi estratto con etere (5x 200 ml). Gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con $MgSO_4$, filtrati, e il filtrato è stato concentrato e purificato mediante cromatografia flash su silica con 3:7 a 1:1 etil acetato:esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 37B

2-(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)-2-idrossiacetonitrile

Dell'esempio 37A (11.5 g) in diclorometano (40 ml) in una bottiglia di polipropilene è stato trattato con 70% fluoruro di idrogeno-piridina (10.4 ml) a gocce a 0 °C. La soluzione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 3 ore, e mescolata per altre 1.5 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato (200 ml) e versata in $NaHCO_3$ acquoso saturo. Altro $NaHCO_3$ solido è stato usato con attenzione fino alla cessazione delle bolle. Lo strato organico è stato isolato, e lo stato acquoso è stato estratto con altro etil acetato tre volte (150 ml ciascuno).Gli strati organici combinati sono stati lavati con 5% HCl (50 ml ciascuno, due volte), fisiologica, asciugati con $MgSO_4$, filtrati e concentrati a dare il prodotto desiderato che è stato usato direttamente nel passaggio successivo.

ESEMPIO 37C

(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metanolo

Dell'esempio 37B (11.7 g, 74 mmol) in 2-propanolo (150 ml) e acqua (37.5 ml) sono stati raffreddati a 0 °C. A questa soluzione è stato aggiunto $NaBH_4$ (4.20 g, 111 mmol). La soluzione è stata mescolata e fatta scaldare a temperatura ambiente per 3 ore. E' stata bloccata con acetone, e mescolata per ancora 1 ora. Il liquido chiarificato è stato separato dal solido mediante decantazione. Altro etil acetato (2x 100 ml) è stato usato per lavare il solido, e la miscela è stata decantata. Le soluzioni organiche combinate

sono state concentrate. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash, eluendo con 1:1 etil acetato:esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 37D

4-((4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 37C per (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 37E

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 37D al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (dimetilsolfossido-d_6). 11.64 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.00-8.01 (m, 2H), 7.39-7.57 (m, 4H), 7.33 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 6.65 (dd, J = 9, 1.98 Hz, 1H), 6.37-6.38 (m, 1H), 6.19 (d, J = 1.53 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 20.75 Hz, 2H), 3.74-3.78 (m, 2H), 3.55-3.60 (m, 2H), 3.07 (br, 4H), 2.80 (br, 2H), 2.25 (br, 4H), 2.13 (br, 2H), 1.81-1.94 (m, 6H), 1.38 (t, J = 6.26 Hz, 2H), 0.91 (s, 6H).

ESEMPIO 38

N-{[3-(amminocarbonil)-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 38A

3-ciano-4-((tetraidro-2H-piran-4-il)metossi)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 3-ciano-4-fluorobenzensolfonammide per 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 24A.

ESEMPIO 38B

5-solfamoil-2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metossi)benzammide

A una soluzione dell'esempio 38A (0.455 g) in etanolo (3 ml) e tetraidrofurano (1 ml) è stato aggiunto perossido di idrogeno (30% in acqua, 2 ml) seguito da 1 N NaOH acquoso (1.024 ml) e scaldato a 35°C per 3 ore. La reazione è stata versata in diclorometano (50 ml) e 1N HCl acquoso (25 ml). Lo stato acquoso è stato estratto con diclorometano (3 x 50 ml). Il precipitato contenuto negli strati organici combinati è stato raccolto mediante filtrazione a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 38C

N-{[3-(amminocarbonil)-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 38B all'esempio 1F e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.79 - 11.70 (m, 1H), 11.66 - 11.54 (m, 1H), 9.29 - 9.08 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.74 - 6.67 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.03 (d, 6H), 3.74 - 3.52 (m, 4H), 3.33 (s, 4H), 3.11 - 2.90 (m, 2H), 2.01 (s, 4H), 1.79 - 1.58 (m, 2H), 1.24 (s, 5H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 39

Cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 39A

Cis-terz-butil-4-morfolinocicloesilcarbammato

A una soluzione di morfolina (4.08 g) e terz-butile 4-ossocicloesilcarbammato (10 g) mescolata per 24 ore a temperatura ambiente in isopropossido di titanio (IV) (27.5 ml), è stato aggiunto metanolo (10 ml) seguito da una cauta aggiunta di boroidruro di sodio (3.55 g). La miscela di reazione è stata bloccata con soluzione acqua/NaOH, estratta con etere, asciugata con solfato di magnesio, filtrata e concentrata. Il prodotto è stato separato dall'isomero trans e purificato mediante cromatografia flash (silica gel, 50% - 100% acetone in esani) a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 39B

cis-4-morfolinocicloesanammina bis(2,2,2-trifluoroacetato)

A una soluzione dell'esempio 39A (2.43 g) in diclorometano (15 ml) è stato aggiunto acido trifluoroacetico (5 ml) e la miscela di reazione è stata mescolata per 16 ore a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata concentrata e il prodotto grezzo è stato usato senza purificazione.

ESEMPIO 39C

4-(cis-4-morfolinocicloesilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Una soluzione dell'esempio 39B (0.40 g), 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (0.478 g) e trietilammina (2 ml) in tetraidrofurano (10 ml) è stata mescolata per 3 giorni a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata concentrata e purificata mediante cromatografia flash (silica gel, 0-30% metanolo/diclorometano) fornendo il prodotto.

ESEMPIO 39D

Cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 39C all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.07 (s, 1H), 9.30 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.67 (t, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.48 - 6.55 (m, 2H), 3.65 - 3.73 (m, 5H), 3.02 - 3.09 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.41 - 2.48 (m, 4H), 2.25 (t, 2H), 2.09 - 2.16 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.77 - 1.86 (m, 2H), 1.55 - 1.63 (m, 6H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 40

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 40A

5,6-dicloropiridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo cloruro di 5,6-dicloropiridin-3-solfonile con cloruro di 5-bromo-6-cloropiridin-3-solfonile nell'esempio 36A.

ESEMPIO 40B

5-cloro-6-((tetraidro-2H-piran-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 40A per 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 24A.

ESEMPIO 40C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 40B all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H),

8.39 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.87 (dd, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.10 (v br s, 4H), 2.90 (v br s, 2H), 2.35 (v br s, 4H), 2.17 (br m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.64 (d, 2H), 1.40 (t, 2H), 1.35 (ddd, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 41

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 15H all'esempio 3J e l'esempio 40B all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.25 (d, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.87 (dd, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.10 (v br s, 4H), 2.90 (v br s, 2H), 2.27 (v br s, 4H), 2.17 (br m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.64 (d, 2H), 1.35 (ddd, 2H), 0.97 (s, 6H).

ESEMPIO 42

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-{[4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-(trifluorometil)fenil]solfonil}benzammide

ESEMPIO 42A

4-((tetraidro-2H-piran-4-il)metilammino)-3-(trifluorometil)benzensolfonammide

Una miscela di 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzensolfonammide (1.056 g), (tetraidro-2H-piran-4-il)metanammina (0.5 g) e N,N-diisopropiletilammina (1.68 g) in soluzione di dimetilsolfossido anidro (15 ml) è stata scaldata a 90°C per tutta la notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con etil acetato. La fase organica è stata lavata con acqua, fisiologica, asciugata con solfato di sodio anidro, filtrata e concentrata a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 42B

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-{[4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-(trifluorometil)fenil]solfonil}benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 1G sostituendo l'esempio 1E e l'esempio 1F con l'esempio 15H e l'esempio 42A, rispettivamente. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.73 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.82 (dd, 2H), 3.19 (m, 5H), 3.05 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.20 (m, 7H), 1.85 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.18 (s, 6H).

ESEMPIO 43

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-({4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 1G sostituendo l'esempio 1E e l'esempio 1F con l'esempio 15H e l'esempio 17A, rispettivamente. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.48 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.11 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.84 (dd, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 2.84 (m, 2H), 2.23 (m, 5H), 1.84 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.25 (m, 3H), 1.18 (s, 6H).

ESEMPIO 44

Trans-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metile }piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 44A

Trans-4-(4-morfolinocicloesilammino)-3-(trifluorometilsolfonil)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 16A sostituendo 2-metossietanammina con l'esempio 9B.

ESEMPIO 44B

Trans-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metile }piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 1G sostituendo l'esempio 1E e l'esempio 1F con l'esempio 15H e l'esempio 44A, rispettivamente. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.54 (m, 6H), 3.04 (m, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.57 (m, 3H), 2.24 (m, 6H), 1.91 (m, 5H), 1.34 (m, 4H), 1.20 (s, 6H).

ESEMPIO 45

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 45A

4-(1-metilpiperidin-4-ilammino)-3-(trifluorometilsolfonil)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 16A sostituendo 2-metossietanammina con 1-metil-4-amminopiperidina.

ESEMPIO 45B

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 1G sostituendo l'esempio 1E e l'esempio 1F con l'esempio 15H e l'esempio 45A, rispettivamente. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.39 (m, 3H), 7.14 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.65 (dd, 2H), 6.36 (dd, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.16 (m, 4H), 2.98 (m, 5H), 2.88 (m, 5H), 2.67 (s, 2H), 2.22 (m, 6H), 1.68 (m, 1H), 1.18 (s, 6H).

ESEMPIO 46

5-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]ammino}solfonil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)nicotinammide 5-solfamoil-2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metossi)nicotinammide

All'esempio 36C (0.025 g) in etanolo (1 ml) e tetraidrofurano (1 ml) è stato aggiunto perossido di idrogeno (30% in acqua, 0.5 ml) seguito da 1M di idrossido di sodio acquoso (0.056 ml) e poi ancora 1 ml di tetraidrofurano. La reazione è stata scaldata a 45°C per 2 ore, raffreddata, bloccata con 1N HCl acquoso (5 ml), e il prodotto estratto in diclorometano (10 ml). Lo strato organico è stato asciugato con solfato di magnesio, filtrata e concentrata a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 46B

5-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]ammino}solfonil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)nicotinammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 46A all'esempio 1F e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.31 - 10.09 (m, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.93 - 8.81 (m, 1H), 8.28 - 8.18 (m, 1H), 8.03 - 7.87 (m,

1H), 7.77 - 7.68 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 6.91 (d, 2H), 6.59 - 6.48 (m, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.50 (d, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.45 (s, 4H), 3.13 - 2.99 (m, 4H), 2.82 - 2.68 (m, 2H), 2.19 (s, 4H), 1.86 (s, 5H), 1.61 - 1.35 (m, 4H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 47

N-({5-bromo-6-[(1-metilpiperidin-4-il)metossilpiridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 47A

5-bromo-6-((1-metilpiperidin-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

A del (1-metilpiperidin-4-il)metanolo (0.109 g) in tetraidrofurano (2 ml) è stato aggiunto idruro di sodio (0.136 g). Dopo 30 minuti, ESEMPIO 36A (0.230 g) è stato aggiunto in forma di soluzione in tetraidrofurano (1 ml) e la reazione è stata scaldata a 50°C. Dopo 4 ore, la reazione è stata raffreddata, versata in acqua (10 ml) e diclorometano (50 ml), e il pH è stato regolato a pH-8. Lo stato acquoso è stato estratto con diclorometano (3 x 50 ml), e gli strati organici sono stati combinati, lavati con fisiologica (30 ml), asciugati con solfato di magnesio, filtrati e concentrati a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 47B

N-({5-bromo-6-[(1-metilpiperidin-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 47A all'esempio 1F e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.33 (dd, 3H), 7.05 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.31 (dd, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.40

(s, 4H), 3.01 (s, 4H), 2.73 (d, *J* = 8.2, 5H), 2.20 (s, 6H), 1.93 (d, 4H), 1.54 (s, 1H), 1.39 (s, 2H), 1.24 (s, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 48

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 48A

4-((1-metilpiperidin-4-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (1-metilpiperidin-4-il)metanolo con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 48B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 48A all'esempio 1F e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 - 7.00 (m, 7H), 6.70 - 6.56 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.72 (d, 5H), 2.21 (s, 6H), 1.96 (s, 5H), 1.70 - 1.48 (m, 2H), 1.39 (s, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 49

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(1,4-diossan-2-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 49A

6-((1, 4-diossan-2-il)metossi)-5-bromopiridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (1, 4-diossan-2-il)metanolo con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo e l'esempio 36A con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 24A.

ESEMPIO 49B

6-((1,4-diossan-2-il)metossi)-5-cianopiridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 49A all'esempio 36B nell'esempio 36C.

ESEMPIO 49C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(1,4-diossan-2-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 49B all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.29 (m, 2H), 4.40 (d, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.34 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 50

N-{[5-bromo-6-(1,4-diossan-2-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 49A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.26 (m, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 51

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 51 A

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 12A sostituendo (1,4-diossan-2-il)metanolo con (2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)metanolo.

ESEMPIO 51B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 51A al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.03 (d, 4H), 7.47 - 7.58 (m, 6H), 7.31 - 7.42 (m, 6H), 7.04 (d, 4H), 6.68 (dd, 2H), 6.40 (s, 2H), 6.20 (d, 2H), 3.96 - 4.09 (m, 2H), 3.54 - 3.68 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.09 - 2.37 (m, 7H), 1.96 (s, 2H), 1.55 - 1.69 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.19 (m, 8H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 52

N-({3-cloro-5-ciano-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 52A

3-ciano-4-fluorobenzensolfonammide

Del cloruro di 3-Ciano-4-fluorobenzene-l-solfonile (1.1 g) in 1,4-diossano (10 ml) a 0 °C è stato trattato a gocce con a 7 M soluzione di ammoniaca in metanolo (3.57 ml) e mescolato per 30 minuti. Una piccola quantità di solido è stato rimosso mediante filtrazione e scartato. Il filtrato è stato concentrato, diluita con etil acetato, lavato con acqua e fisiologica, asciugato ($MgSO_4$), filtrato, concentrato e triturato con dietil etere a dare il prodotto.

ESEMPIO 52B

3-ciano-4-((tetraidro-2H-piran-4-il)metilammino)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 52A con 4-cloro-3-nitrobenzensolfonammide e (tetraidro-2H-piran-4-il)metanammina con 4-metilpiperazin-1-ammina diidrocloruro nell'esempio 6A.

ESEMPIO 52C

3-cloro-5-ciano-4-((tetraidro-2H-piran-4-il)metilammino)benzensolfonammide

L'esempio 52B (0.148 g) in acetonitrile (5 ml) è stato trattato con N-clorosuccinimide (0.080 g), scaldato a 60 °C per 3 ore e filtrato per rimuovere una piccola quantità di solido. Il filtrato è stato concentrato e cromatografata su silica gel con 3-15% etil acetato

in diclorometano come eluente. Il solido ottenuto è stato impastato in acqua, filtrato, sciacquato con altra acqua e asciugato sotto vuoto a dare il prodotto.

ESEMPIO 52D

N-({3-cloro-5-ciano-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 52C all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 11.41 (br s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.69 (m, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.18 (dd, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.23 (m, 3H), 3.06 (m, 4H), 2.15 (m, 4H), 1.92 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.19 (m, 4H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 53

N-({4-[(1-acetilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil)solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 53A

N-[(4-cloro-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e 4-cloro-3-nitrobenzensolfonammide all'esempio 1F nell'esempio 1G.

ESEMPIO 53B

N-({4-[(1-acetilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Una bottiglia da 5 ml a fondo tondo è stata caricata con l'esempio 53A (120 mg), 1-acetilpiperidin-4-ammina (28 mg), e trietilammina (0.064 ml) in diossano (2 ml). La miscela di reazione è stata scaldata a 90°C per 24 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, e aggiunta a una colonna di silica gel e purificata eluendo con 0-5% metanolo in diclorometano. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.66 (br s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.97-3.75 (m, 2H), 3.07 (br s, 4H), 2.87-2.70 (m, 4H), 2.29-2.10 (m, 6H), 2.02 (s, 3H), 2.00-1.89 (m, 4H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 54

N-({2-cloro-5-fluoro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 54A

2-cloro-5-fluoro-4-((tetraidro-2H-piran-4-il)metilammino)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 2-cloro-4,5-difluorobenzensolfonammide per 4-cloro-3-nitrobenzensolfonammide e (tetraidro-2H-piran-4-il)metanammina per 4-metilpiperazin-1-ammina diidrocloruro nell'esempio 6A.

ESEMPIO 54

N-({2-cloro-5-fluoro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 54A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.76 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.24

(t, 2H), 3.05 (m, 6H), 2.73 (s, 2H), 2.14 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.17 (m, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 55

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 2A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.66 (br s, 1H), 8.75 (t, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.54-7.48 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.08-7.02 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.61 (t, 4H), 3.43 (q, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.06 (br s, 4H), 2.73 (br s, 2H), 2.47 (br s, 4H), 2.18 (m, 6H), 1.95 (br s, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 56

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 56A

5-bromo-6-((4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 37C con tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo e l'esempio 36A con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 24A.

ESEMPIO 56B

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 56A all'esempio 36B nell'esempio 36C.

ESEMPIO 56C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 56B all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.35-7.37 (m, 3H), 7.06 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.56 (d, 2H), 3.76-3.80 (s, 2H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 4H), 2.14-2.18 (m, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.80-1.87 (m, 4H), 1.41 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 57

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 57A

5-bromo-6-(2-morfolinoetossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 2-morfolinoetanolo con tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo e l'esempio 36A con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 24A.

ESEMPIO 57B

5-ciano-6-(2-morfolinoetossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 57A all'esempio 36A nell'esempio 36B.

ESEMPIO 57C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 57B all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.56 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 4.59 (t, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.08 (s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.65 (s, 4H), 2.16-2.18 (m, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.41 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 58

N-[(3-cloro-4-{[2-(2-metossietossi)etil]solfonil}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 58A

3-cloro-4-(2-(2-metossietossi)etiltio)benzensolfonammide

In un tubo da microonde da 25 ml è stato aggiunto idruro di sodio (0.6 g) in teraidrofurano (10 ml) a dare una sospensione. 2-(2-Metossietossi)etanotiolo (1 g) è stato aggiunto lentamente. Dopo mescolamento per 30 minuti, è stato disciolto 3-cloro-4-fluorobenzensolfonammide (1.54 g) in 10 ml tetraidrofurano è stato aggiunto lentamente. La miscela è stata scaldata a 110°C per 30 minuti in un reattore microonde Biotage Initiator. È stata aggiunta acqua, il prodotto è stato estratto con etere (20 ml x3), asciugato con Na_2SO_4, filtrato, e il solvente è stato rimosso a pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su silica eluendo con 0-25% etil acetato in esano.

ESEMPIO 58B

3-cloro-4-(2-(2-metossietossi)etilsolfonil)benzensolfonammide

L'esempio 58A (0.15 g) è stato sospeso in acido acetico (3 ml). E' stato aggiunto acido peracetico (0.4 ml) lentamente. La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per tutta la notte, quindi versata in una soluzione di $Na_2S_2O_3$, e il prodotto precipitato. Dopo filtraggio e lavaggio con acqua, il prodotto è stato asciugato sotto vuoto.

ESEMPIO 58C

N-[(3-cloro-4-{[2-(2-metossietossi)etil]solfonil}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 58B all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.52 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.62 (dd, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.26 (d, 1H), 3.74 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.06 (m, 5H), 3.01 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.19 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 59

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[2-(2-metossietossi)etil]solfonil}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 59A

4-(2-(2-metossietossi)etiltio)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide con 3-cloro-4-fluorobenzensolfonammide nell'esempio 58A.

ESEMPIO 59B

4-(2-(2-metossietossi)etilsolfonil)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 59A all'esempio 58A nell'esempio 58B.

ESEMPIO 59C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[2-(2-metossietossi)etil]solfonil}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 59B all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.94 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.28 (m, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.16 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.01 (m, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.18 (m, 6H), 1.96 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)

ESEMPIO 60

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-iljmetil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 60A

Trans-4-(4-amminocicloesilossi)-3-nitrobenzensolfonammide

A una soluzione di *terz*-butile 4-idrossicicloesilcarbammato (0.250 g) in tetraidrofurano (5 ml) è stato aggiunto idruro di sodio (0.186 g). Dopo mescolamento per 15 minuti, 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (0.256 g) è stato aggiunto in forma di soluzione in tetraidrofurano (1 ml). La reazione è stata scaldata a 60°C per 1.5 ore, raffreddata e versata in una miscela di diclorometano (100 ml) e acqua (25 ml). Lo strato acquoso è stato regolato a pH~4 con 1N HCl acquoso e lo strato organico è stato separato, lavato con fisiologica (50 ml), asciugato con solfato di magnesio, filtrato e concentrato. Il residuo è stato caricato su silica gel (GraceResolv 40 g) ed eluito usando un gradiente di 0.5% a 7.5% metanolo/diclorometano per 30 minuti. Questo solido è stato trattato con

HCl (4.0M in diossano, 5 ml) a temperatura ambiente per 1 ora e concentrato a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 60B

4-(trans-4-morfolinocicloesilossi)-3-nitrobenzensolfonammide

All'esempio 60A (0.220 g) e 1-bromo-2-(2-bromoetossi)etano (0.177 g) in N,N-dimetilformammide (3 ml) è stata aggiunta trietilammina (0.338 ml) e la reazione scaldata a 70°C per 5 ore. La reazione è stata raffreddata e il precipitato risultante è stato rimosso mediante filtrazione. La reazione è stata concentrata e caricata su silica gel ed è stata eluita usando un gradiente da 0.5% a 7.5% metanolo/diclorometano a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 60C

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 60B all'esempio 1F e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.34 (d, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.72 - 6.58 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.69 - 4.47 (m, 1H), 3.66 (s, 4H), 3.05 (s, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.22 (s, 9H), 1.96 (s, 4H), 1.39 (s, 6H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 61

N-({5-bromo-6-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)ammino]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 61 A

5-bromo-6-(1-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilammino)piridin-3-solfonammide

Una miscela dell'esempio 36A (1.0 g), dell'esempio 3L (0.95 g) e trietilammina (3.08 ml) in diossano anidro (20 ml) è stata scaldata a 110°C per tutta la notte. Il solvente organico è stato rimosso sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia su colonna flash su silica gel eluendo con 2%-8% metanolo/diclorometano a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 61B

N-({5-bromo-6-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)ammino]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 61A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.63 (dd, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (d, 2H), 3.28 (m, 6H), 3.01 (s, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.93 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.17 (t, 2H), 0.90 (s, 6H).

ESEMPIO 62

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-cianoetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 62A

4-(2-cianoetilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 3-amminopropanonitrile all'esempio 39B nell'esempio 39C.

ESEMPIO 62B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-cianoetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 62A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (501 MHz, piridina-d_5) δ 13.04 (s, 1H), 9.24 (d, 1H), 9.04 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.64 - 7.68 (m, 2H), 7.44 (ddd, 2H), 7.07 (ddd, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 3.83 (q, 2H), 3.07 (d, 4H), 2.98 (t, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (s, 2H), 2.11 - 2.17 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 63

Cis-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 15H all'esempio 3J e l'esempio 39C all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (501 MHz, piridina-d_5) δ 13.09 (s, 1H), 9.30 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.68 (dt, 2H), 7.46 (ddd, 2H), 7.12 (ddd, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.69 - 3.73 (m, 4H), 3.68 (s, 1H), 2.95 - 3.02 (m, 4H), 2.84 (s, 2H), 2.40 - 2.46 (m, 4H), 2.21 (s, 2H), 2.08 - 2.15 (m, 5H), 1.76 - 1.84 (m, 2H), 1.55 - 1.63 (m, 6H), 1.29 (s, 6H).

ESEMPIO 64

Trans-N-[4-({4-[bis(ciclopropilmetil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 64A

terz-butile (trans)-4-(bis(ciclopropilmetil)ammino)cicloesilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo ciclopropanocarbaldeide con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide e terz-butile (trans)-4-amminocicloesilcarbammato con terz-butile piperazina-1-carbossilato nell'esempio 1A.

ESEMPIO 64B

(trans)-N^1,N^1-bis(ciclopropilmetil)cicloesano-1,4-diammina diidrocloruro

A una soluzione dell'esempio 64A (1.4 g) in diclorometano (10 ml) è stato aggiunto cloruro di idrogeno (10 ml, 4M in diossano) e la reazione è stata mescolata per 16 ore a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata diluita con etere e il prodotto puro è stato filtrato via.

ESEMPIO 64C

Trans-4-(4-(bis(ciclopropilmetil)ammino)cicloesilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 64B all'esempio 39B nell'esempio 39C.

ESEMPIO 64D

Trans-N-{[4-({4-[bis(ciclopropilmetil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 64C all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 9.30 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 3.36 - 3.43 (m, 1H), 3.02 - 3.09 (m, 4H), 2.87 - 2.94 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.47 (d, 4H), 2.25 (t, 2H), 2.11 - 2.16 (m, 4H), 2.08 (d, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.26 - 1.35 (m, 4H), 0.90 - 0.98 (m, 8H), 0.50 - 0.56 (m, 4H), 0.18 - 0.23 (m, 4H).

ESEMPIO 65

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1-metilpiperidin-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 65A

4-((1-metilpiperidin-4-il)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 4-amminometil-1-metile piperidina con (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 65B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 65A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, diclorometano-d_2) δ 9.57 (bs, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.09 (d, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.08 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.21-2.17 (m, 6H), 2.16-2.02 (m, 3H), 1.97 (br.s, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.41 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 66

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(morfolin-3-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 66A

terz-butile 3-((2-nitro-4-solfamoilfenilammino)metil)morfolin-4-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo terz-butile 3-(amminometil)morfolin-4-carbossilato per (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 66B

terz-butile 3-((4-(N-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)solfamoil)-2-nitrofenilammino)metil)morfolin-4-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 66A all'esempio 1F e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1F, con l'eccezione che il prodotto era purificato su una colonna di silica gel eluita con 4% metanolo in diclorometano.

ESEMPIO 66C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(morfolin-3-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Una soluzione dell'esempio 66B in una miscela 50% acido trifluoroacetico e diclorometano è stata mescolata a temperatura ambiente per 2 ore. I solventi sono stati fatti evaporare e il residuo è stato purificato su una HPLC a fase inversa usando un gradiente di 20-80% acetonitrile in acqua contenente 10 mM ammonio acetato. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.61 (s, 1H), 8.52 (bs, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.65 (dd, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 4H), 3.04 (m, 4H),2.91 (t, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.20-2.12 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 67

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 1G sostituendo l'esempio 1E e l'esempio 1F con l'esempio 15H e l'esempio 6A, rispettivamente. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.03 (m, 6H), 2.85 (m, 5H), 2.29 (m, 4H), 2.18 (m, 6H), 1.20 (s, 6H).

ESEMPIO 68

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-l-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)ossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 68A

4-morfolinobut-2-in-1-olo

A una soluzione di morfolina (4.36 g) in toluene (15 ml) è stato aggiunto 4-clorobut-2-in-1-olo (2.09 g) in toluene (5 ml). La soluzione è stata mescolata a 85 °C per 3 ore. Dopo raffreddamento, il solido è stato filtrato via. Il filtrato è stato sottoposto a distillazione sotto vuoto a dare il composto del titolo puro.

ESEMPIO 68B

4-(4-morfolinobut-2-inilossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 68A con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 68C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)ossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 68B all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.47-7.53 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.52-3.55 (m, 4H), 3.09 (s, 4H), 2.84 (br s, 2H), 2.23-2.40 (m, 6H), 2.12-2.18 (m, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 69

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-etinil-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 69A

6-((tetraidro-2H-piran-4-il)metossi)-5-((triisopropilsilil)etinil)piridin-3-solfonammide

L'esempio 36B (0.176 g), cloruro di bis(trifenilfosfina)palladio(II) (0.176 g), ioduro di rame(I) (0.010 g), N,N-dimetilacetammide (2.5 ml) e trietilammina (0.105 ml) sono stati combinati, irrorati con azoto e mescolati per 2 minuti. (Triisopropilsilil)acetilene (0.135 ml) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata nuovamente irrorata con azoto, scaldata a 60 °C per tutta la notte, diluita con etil acetato, lavata con acqua e fisiologica, asciugata ($MgSO_4$), filtrata, concentrata e cromatografata su silica gel con 10-30% etil acetato in esani come eluente a dare il prodotto.

ESEMPIO 69B

5-etinil-6-((tetraidro-2H-piran-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

L'esempio 69A (0.205 g) in tetraidrofurano (3 ml) a temperatura ambiente è stato trattato con fluoruro di tetrabutile ammonio (1 M in tetraidrofurano, 0.906 ml) e mescolato a temperatura ambiente per 4 ore. E' stato aggiunto altro fluoruro di tetrabutile ammonio (1 M in tetraidrofurano, 1.8 ml) e la miscela è stata scaldata a 40 °C per 45 minuti. E' stato aggiunto fluoruro di tetrabutile ammonio (0.253 g) solido e il

riscaldamento è stato protratto per 30 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata e quindi cromatografata su silica gel usando 0-2% metanolo in diclorometano come eluente a dare il prodotto.

ESEMPIO 69

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-etinil-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 69B all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.24 (d, 2H), 3.87 (dd, 2H), 3.38 (m, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.29 (m, 5H), 2.04 (m, 3H), 1.64 (dd, 2H), 1.34 (m, 4H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 70

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-osso-3,4-diidrochinazolin-6-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 70A

4-ammino-3-cianobenzensolfonammide

Del cloruro di 3-Ciano-4-fluorobenzene-1-solfonile (1.1 g) è stato disciolto in diossano (4 ml). La soluzione è stata raffreddata a 0°C e sono stati aggiunti 7 ml di una soluzione di ammoniaca (7N in metanolo). Una volta completata l'aggiunta, è stato tolto il bagno ghiacciato e la reazione è stata mescolata a temperatura ambiente per 24 ore. Dopo concentrazione della miscela di reazione, il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash eluendo con un gradiente di 30-100% etil acetato/esani.

ESEMPIO 70B

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-(4-ammino-3-cianofenilsolfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 70A con l'esempio 1F e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1G.

ESEMPIO 70C

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-(4-ammino-3-carbamoilfenilsolfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzammide

A una soluzione dell'esempio 70B (90 mg) in etanolo (2 ml) sono stati aggiunti tetraidrofurano (2 ml), perossido di idrogeno (30%, 1 ml) e una soluzione 1M di idrossido di sodio (0.48 ml), seguiti da altri 2 ml di tetraidrofurano. La reazione è stata scaldata a 45°C per 30 minuti, raffreddata e quindi bloccata con una soluzione 5% HCl ed estratta due volte con diclorometano. Gli estratti sono stati combinati e concentrati a ottenere il prodotto.

ESEMPIO 70D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-osso-3,4-diidrochinazolin-6-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

L'esempio 70C (80 mg) è stato combinato con trimetile ortoformato (2.3 ml) e acido trifluoroacetico (0.03 ml) e la soluzione risultante è stata mescolata a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela è stata purificata mediante cromatografia flash, eluendo con un gradiente di 3-10% metanolo/diclorometano. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 12.61 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.24 (br s, 1H), 3.61 (m, 6H), 3.03 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 71

Trans-4-(4-{[8-(4-clorofenil)spiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 71 A

8-clorospiro[4.5]dec-7-ene-7-carbaldeide

A una soluzione di N,N-dimetilformammide (2.81 ml) in diclorometano (40 ml) è stato aggiunto a gocce $POCl_3$ (2.78 ml) a 0°C. La miscela di reazione è stata scaldata fino a temperatura ambiente e spiro[4.5]decan-8-one (3.95 g) in diclorometano (5 ml) è stato aggiunto a gocce. La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La reazione è stata bloccata con acetato di sodio acquoso freddo e la miscela risultante è stata estratta con etere e lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4, filtrato e concentrato a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 71B

8-(4-clorofenil)spiro[4.5]dec-7-ene-7-carbaldeide

Ad una sospensione dell'esempio 71A (3 g) in acqua (50 ml) sono stati aggiunti acido 4-clorofenilboronico (2.83 g), tetrabutilammonio (4.87 g), carbonato di potassio (6.26 g) e acetato di palladio(II) (0.169 g). La miscela di reazione è stata mescolata a 45°C per 5 ore ed estratta con diclorometano. Lo strato organico è stato concentrato e il residuo è stato caricato su una colonna di silica gel, ed eluito con 5-20% etil acetato in esano a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 71C

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((8-(4-clorofenil)spiro[4.5]dec-7-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoato

A una soluzione dell'esempio 71B (274 mg) in dicloroetano (3.5 ml) sono stati aggiunti l'esempio 15F (387 mg) e triacetossiboroidruro di sodio (317 mg). La miscela di

reazione è stata mescolata per tutta la notte. E' stato aggiunto cianoboroidruro di sodio (37.6 mg) e la miscela risultante è stata mescolata per tutta la notte. La reazione è stata bloccata con acqua e diluita con diclorometano. La miscela è stata lavata abbondantemente con acqua e lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4, filtrato e concentrato a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 71D

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((8-(4-clorofenil)spiro[4.5]dec-7-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoic acid

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 3J usando l'esempio 71C al posto dell'esempio 3I.

ESEMPIO 71E

Trans-4-(4-{[8-(4-clorofenil)spiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 71D e l'esempio 9C al posto dell'esempio 3J e l'esempio 11B, rispettivamente. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.44 - 7.53 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.07 (d, 3H), 6.66 (dd, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.50 - 3.70 (m, 5H), 3.04 (s, 4H), 2.55 - 2.76 (m, 5H), 2.34 - 2.39 (m, 1H), 2.20 (d, 6H), 2.03 (s, 4H), 1.91 (s, 2H), 1.61 (q, 4H), 1.51 (t, 2H), 1.36 - 1.46 (m, 8H).

ESEMPIO 72

Cis-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 15H e 29A al posto dell'esempio 3J e l'esempio 11B, rispettivamente. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 - 7.52 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.35 - 6.42 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.26 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.07 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.81 (dd, 2H), 1.64 - 1.73 (m, 1H), 1.48 (dd, 2H), 1.23 - 1.41 (m, 4H), 1.18 (s, 6H).

ESEMPIO 73

4-(4-{[8-(4-clorofenil)spiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 71D e l'esempio 37D al posto dell'esempio 3J e l'esempio 11B, rispettivamente. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.98 - 8.11 (m, 2H), 4.38 (d, 2H), 3.74 - 3.82 (m, 2H), 3.54 - 3.64 (m, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.58 - 2.89 (m, 2H), 2.13 - 2.35 (m, 4H), 2.04 (s, 2H), 1.78 - 1.93 (m, 4H), 1.57 - 1.65 (m, 4H), 1.52 (t, 2H), 1.36 - 1.47 (m, 4H).

ESEMPIO 74

Trans-4-(4-{[8-(4-clorofenil)spiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 71D e l'esempio 34B al posto dell'esempio 3J e l'esempio 11B, rispettivamente. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 8.58 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.47 - 7.55 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.07 (d, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.06

(s, 5H), 2.71 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.94 - 2.06 (m, 4H), 1.79 (d, 2H), 1.57 - 1.65 (m, 5H), 1.51 (t, 2H), 1.39 (t, 4H), 0.95 - 1.11 (m, 4H).

ESEMPIO 75

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 75A

metile 5,5-dimetil-2-(trifluorometilsolfonilossi)cicloes-1-enecarbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 4,4-dimetil-2-metossicarbonilcicloesanone con 5,5-dimetil-2-metossicarbonilcicloesanone nell'esempio 3A.

ESEMPIO 75B

metile 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloes-1-enecarbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 75A all'esempio 3A nell'esempio 3B.

ESEMPIO 75C

(2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloes-1-enil)metanolo

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 75B all'esempio 3B nell'esempio 3C.

ESEMPIO 75D

2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloes-1-enecarbaldeide

A una soluzione dell'esempio 75C (2.8 g) in diclorometano (50 ml) è stato aggiunto Dess-Martin Periodinano (5.68 g). La miscela di reazione è stata mescolata a temperatura ambiente per 3 ore e diluita con etere e lavata con 5% NaOH e fisiologica. Lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4, filtrato e concentrato. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash usando 20% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 75E

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide con l'esempio 75D e terz-butile piperazina-1-carbossilato con l'esempio 15F nell'esempio 1A.

ESEMPIO 75F

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoic acid

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 15H sostituendo l'esempio 15G con l'esempio 75E.

ESEMPIO 75G

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 75F e l'esempio 1F al posto dell'esempio 3J e l'esempio 11B, rispettivamente. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.47 - 7.55 (m, 3H), 7.31 - 7.36 (m, 2H), 7.05 -

7.13 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.22 - 3.31 (m, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.67 - 2.78 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.82 - 1.98 (m, 3H), 1.56 - 1.66 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.17 - 1.33 (m, 3H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 76

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 75F e l'esempio 36C al posto dell'esempio 3J e l'esempio 11B, rispettivamente. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.12 (d, 4H), 2.21 (s, 2H), 2.00 - 2.11 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.64 (dd, 2H), 1.27 - 1.46 (m, 4H), 0.95 (s, 6 H)

ESEMPIO 77

terz-butile 3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]ammino}solfonil)-2-nitrofenossi]metil}morfolin-4-carbossilato

ESEMPIO 77A

terz-butile 3-((2-nitro-4-solfamoilfenossi)metil)morfolin-4-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 12A sostituendo (1,4-diossan-2-il)metanolo con terz-butile 3-(idrossimetil)morfolin-4-carbossilato.

ESEMPIO 77B

terz-butile 3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]ammino}solfonil)-2-nitrofenossi]metil}morfolin-4-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 77A al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.01 - 8.11 (m, 2H), 7.47 - 7.61 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.41 - 4.52 (m, 2H), 4.15 - 4.28 (m, 1H), 3.59 - 3.95 (m, 3H), 3.51 (d, 1H), 3.34 - 3.43 (m, 1H), 3.10 (s, 5H), 2.84 (s, 2H), 2.28 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.20 - 1.45 (m, 12H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 78

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(morfolin-3-ilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

L'esempio 77B (100 mg) in diclorometano (10 ml) a 0°C è stato trattato con acido trifluoroacetico (5 ml) per 20 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata. Il residuo è stato purificato mediante HPLC a fase inversa su una colonna C18 usando un gradiente di 35-60% acetonitrile in 0.1% acido trifluoroacetico acqua a dare il composto del titolo come sale trifluoroacetato. Il sale dell'acido trifluoroacetico è stato disciolto in diclorometano (10 ml) e lavato con 50% $NaHCO_3$ acquoso. Lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4 anidro e concentrato a dare il composto del titolo. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.56 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.42 - 7.46 (m, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.01 - 7.09 (m, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.29 - 6.37 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 4.17 - 4.31 (m, 2H), 3.90 - 4.05 (m, 1H), 3.77 - 3.85 (m, 1H), 3.45 - 3.59 (m, 4H), 2.94 - 3.13 (m, 6H), 2.76 (s, 2H), 2.18 (d, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 79

4-(4-{[8-(4-clorofenil)spiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 71D e l'esempio 1F al posto dell'esempio 3J e l'esempio 11B, rispettivamente. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.77 - 7.84 (m, 1H), 7.45 - 7.56 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04 - 7.13 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.22 - 3.31 (m, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.03 (s, 2H), 1.81 - 1.94 (m, 1H), 1.56 - 1.68 (m, 6H), 1.51 (t, 2H), 1.34 - 1.45 (m, 4H), 1.20 - 1.33 (m, 2H).

ESEMPIO 80

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(metilsolfonil)piperidin-4-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 1-(metilsolfonil)piperidin-4-ammina con 1-acetilpiperidin-4-ammina nell'esempio 53B. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (br s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.08 (br s, 4H), 2.95 (td, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.85-2.72 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 6H), 2.07-1.93 (m, 4H), 1.70 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 81

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-diossidotetraidro-2H-tiopiran-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 81 A

1,1-Diossotetraidro-2H-tiopiran-4-ammina

N-Benzil-1,1-diossotetraidro-2H-tiopiran-4-ammina (2.00 g) è stato aggiunto a etanolo (40 ml) in una bottiglia a pressione. Idrossido di palladio su carbone (0.587 g,) è stato aggiunto e la soluzione è stata mescolata a 30 psi di idrogeno a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela è stata filtrata attraverso una membrana di nylon e il solvente è stato rimosso sotto vuoto.

ESEMPIO 81B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-diossidotetraidro-2H-tiopiran-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 81A con 1-acetilpiperidin-4-ammina nell'esempio 53B. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.22-3.00 (m, 8H), 2.79 (br s, 2H), 2.31-2.11 (m, 10H), 1.96 (br s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 82

N-[(4-cloro-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J con l'esempio 1E e 4-cloro-3-nitrobenzensolfonammide con l'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.60 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.07 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 3.31 (br s, 2H), 3.17 (br s, 8H), 2.18 (m, 2H), 1.98 (br s, 2H), 1.42 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 83

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 83A

3-Nitro-4-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-ilammino]-benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ammina idrocloruro con (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 6A.

ESEMPIO 83B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J con l'esempio 1E e l'esempio 82A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.66 (br s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.52 (dd, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.22 (q, 2H), 3.07 (br s, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.75 (br s, 2H), 2.29-2.12 (m, 8H), 1.97-1.86 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 84

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)ossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 84A

1-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ol

Piperidin-4-olo (7.8 g) e diidro-2H-piran-4(3H)-one (5.0 g) sono stati sciolti in isopropossido di titanio(IV) (30 ml) e la reazione è stata mescolata a temperatura ambiente per tutta la notte. E' stato aggiunto metanolo (40 ml) e la reazione è stata raffreddata a 0°C. Quindi è stato aggiunto a porzioni $NaBH_4$ (3.8 g) per un'ora. Dopo 2 ore è stato aggiunto 1*N* NaOH acquoso, seguito da aggiunta di etil acetato. Dopo filtrazione attraverso celite gli strati sono stati separati, lo strato acquoso estratto con etil acetato, e gli strati organici sono stati asciugati con Na_2SO_4. Il grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna usando diclorometano avente 5-10% 7*N* NH_3 in metanolo.

ESEMPIO 84B

5-bromo-6-(1-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 84A per (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo e l'esempio 36A per 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 24A.

ESEMPIO 84C

5-ciano-6-(1-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilossi)piridin-3-solfonammide Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 84B all'esempio 36B nell'esempio 36C.

ESEMPIO 84D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)ossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 84C all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.63 (dd, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.95 (dd,

2H), 3.30 (m, 5H), 3.02 (br s, 4H), 2.95 (br s, 2H), 2.24 (br s, 4H), 2.17 (br m, 4H), 1.96 (s, 2H), 1.90 (br m, 4H), 1.60 (br m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 85

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-isopropil-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 85A

5-isopropil-6-((tetraidro-2H-piran-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

L'esempio 36B (0.176 g), 2-dicicloesilfosfino-2',6'-dimetossibifenile (0.041 g), e acetato di palladio(II) (0.011 g) sono stati combinati in a 10 ml in una bottiglia asciugata in forno. E' stato aggiunto tetraidrofurano (1 ml) e la miscela è stata sottoposta a un getto con azoto e mescolata a temperatura ambiente per 5 minuti. E' stata aggiunta una soluzione di bromuro di 2-Propilzinco (0.5 M in tetraidrofurano) (1.5 ml) ed è stato continuato il mescolamento sotto azoto per tutta la notte. Sono stati aggiunti 2-2-dicicloesilfosfino-2',6'-dimetossibifenile (0.041 g) e acetato di palladio(II) (0.011 g). La miscela è stata sottoposta a un flusso con azoto e mescolata a temperatura ambiente per 5 minuti. Una soluzione di bromuro di 2- Propilzinco (0.5 M in tetraidrofurano) (1.5 ml) è stata aggiunta e il mescolamento sotto azoto è stato continuato per 2.5 giorni. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato, lavata con acqua e fisiologica, asciugata ($MgSO_4$), filtrata, concentrata, e cromatografata su silica gel con 0 a 3% metanolo in CH_2Cl_2 come eluente. Il materiale ottenuto è stato cromatografato su silica gel una seconda volta con 10-40% etil acetato in CH_2Cl_2 come eluente, triturato con dietiletere e asciugato sotto vuoto a 45 °C a dare il prodotto.

ESEMPIO 85B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-isopropil-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 85A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.05 (m, 5H), 2.77 (s, 2H), 2.21 (s, 4H), 2.14 (s, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.34 (m, 4H), 1.12 (d, 6H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 86

N-({3-cloro-5-fluoro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 86A

3-fluoro-4-((tetraidro-2H-piran-4-il)metilammino)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 3,4-difluorobenzensolfonammide con 4-cloro-3-nitrobenzensolfonammide e (tetraidro-2H-piran-4-il)metanammina con 4-metilpiperazin-1-ammina diidrocloruro nell'esempio 6A.

ESEMPIO 86B

3-cloro-5-fluoro-4-((tetraidro-2H-piran-4-il)metilammino)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 86A all'esempio 52B nell'esempio 52C.

ESEMPIO 86C

N-({3-cloro-5-fluoro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 86B all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.72 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.09 (m, 1H), 3.81 (dd, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.18 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.53 (d, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.16 (m, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 87 (Non rivendicato)

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-ilossi)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)benzammide

ESEMPIO 87A

metile 2-(1H-indol-5-ilossi)-4-fluorobenzoato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 5-idrossiindolo all'esempio 3G nell'esempio 3H.

ESEMPIO 87B

metile 2-(1H-indol-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 87A all'esempio 3H nell'esempio 3I.

ESEMPIO 87C

acido 2-(1H-indol-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 87B all'esempio 3I nell'esempio 3J.

ESEMPIO 87D

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-ilossi)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 87C all'esempio 1E nell'esempio 1G, eccetto che in questo caso il grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa usando una colonna 250 x 50 mm C18 ed eluendo con 20-100% CH_3CN vs. 0.1% acido trifluoroacetico in acqua, dando il prodotto come sale trifluoroacetato. ^1H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.40 (br s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.50 (v br s, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.36 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.30 (br s, 1H), 3.84 (dd, 2H), 3.70 (br s, 1H), 3.30 (m, 6H), 3.20,2.95,2.80 (tutto br s, totale 6H), 1.86 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).

ESEMPIO 88 (Non rivendicato)

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-ilossi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)ammino]-3-nitlofenil}solfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 87C all'esempio 1E e l'esempio 2A all'esempio 1F nell'esempio 1G, eccetto che in questo caso il grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa usando una colonna 250 x 50 mm C18e eluendo con 20-100% CH_3CN vs. 0.1% acido trifluoroacetico in acqua, dando il prodotto come sale trifluoroacetato. ^1H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.40 (br s, 1H), 11.19 (s, 1H), 9.60 (v br s, 1H), 8.69 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.38 (m, 5H), 7.12 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (br s, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.30-2.80 (rivestimento, 10H), 3.20 (m, 4H), 1.96 (m, 2H).

ESEMPIO 89 (Non rivendicato)

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilossi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)ammino]fenil}solfonil)benzammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 87C all'esempio 1E e l'esempio 3M all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 4H), 7.12 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.38 (t, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.02 (m, 8H), 2.79 (m, 3H), 2.72 (s, 2H), 2.20-2.02 (m, 8H), 1.85 (m, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 90 (Non rivendicato)

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilossi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 87C all'esempio 1E e l'esempio 4A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 4H), 7.06 - 7.00 (m, 4H), 6.79 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.35 (t, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 6H), 2.71 (s, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.16 (m, 6H), 2.01 (m, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 91 (Non rivendicato)

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilossi)-N-(4-[(4-metilpiperazin-1-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 6A all'esempio 11B e l'esempio 87C all'esempio 3J nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.00 (m, 4H), 2.90 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (m, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.37 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 92 (Non rivendicato)

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-diossan-2-ilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-indol-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 87C e l'esempio 12A al posto dell'esempio 3J e l'esempio 11B, rispettivamente. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.16 (s, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.20 - 4.28 (m, 2H), 3.85 - 3.91 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.59 - 3.69 (m, 2H), 3.40 - 3.51 (m, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.23 (s, 4H), 2.14 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 93 (Non rivendicato)

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilossi)-N-({4-[(2-metossietil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 87C all'esempio 3J e l'esempio 16A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.86 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.03 (s, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 94 (Non rivendicato)

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilossi)-N-({4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 87C all'esempio 3J e l'esempio 17A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.33 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.07 (m, 3H), 6.86 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.84

(dd, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.25 (m, 6H), 3.00 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.45 (t, 2H), 1.23 (m, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 95

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 95A

1-(1,3-difluoropropan-2-il)piperidin-4-ammina

Terz-butile piperidin-4-ilcarbammato (0.212 g), 1,3-difluoropropan-2-one (0.149 g) e triacetossiboroidruro di sodio (0.337 g) sono stati mescolati insieme in dicloroetano a temperatura ambiente. Dopo mescolamento per tutta la notte la reazione è stata bloccata con acqua (10 ml) ed estratta in diclorometano (2 x 20 ml). Lo strato organico è stato asciugato con solfato di magnesio, filtrato e concentrato. Il residuo è stato trattato con cloruro di idrogeno (4.0M in diossano, 1.323 ml) per 1 ora a dare il composto del titolo dopo concentrazione come sale HCl.

ESEMPIO 95B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

L'esempio 95A (0.057 g) e l'esempio 53A (0.162 g) sono stati sospesi in diossano (3 ml) e scaldati a 105°C per tutta la notte. La reazione è stata concentrata, caricata su silica gel (GraceResolv 12 g) ed eluita con un gradiente di 0.5% a 4% metanolo/diclorometano. Il prodotto contenente frazioni è stato concentrato e caricato su C18 (colonna SF25-75g analogix) ed eluito usando un gradiente di 30% a 60% acetonitrile/acqua. Il prodotto è stato diviso tra diclorometano (20 ml) e soluzione acquosa satura di $NaHCO_3$ (20 ml). Lo strato organico è stato asciugato con solfato di

magnesio, filtrato e concentrato a dare il composto del titolo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.10 (s, 1H), 8.88 (d, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 6.91 (d, 3H), 6.53 (d, 2H), 5.98 (d, 1H), 4.64 (dd, 4H), 3.68 - 3.50 (m, 1H), 3.01 (d, 6H), 2.72 (d, 4H), 2.19 (s, 11H), 1.69 (s, 2H), 1.41 (s, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 96

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 96A

5-cloro-6-((4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 40A con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide e l'esempio 37C per (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 96B

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 96A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.12 (v br s, 4H), 2.93 (v br s, 2H), 2.38 (v br s, 4H), 2.17 (br m, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.86 (m, 4H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 97

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 97A

terz-butile 4-(2-nitro-4-solfamoilfenilammino)piperidina-1-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo terz-butile 4-amminopiperidina-1-carbossilato per 4-metilpiperazin-1-ammina diidrocloruro nell'esempio 6A.

ESEMPIO 97B

3-nitro-4-(piperidin-4-ilammino)benzensolfonammide

E' stato sciolto del terz-butile 4-(2-nitro-4-solfamoilfenilammino)piperidina-1-carbossilato in diclorometano (3 ml) e trattato con 1N HCl in etere (4 ml). La reazione è stata mescolata per tutta la notte quindi concentrata a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 97C

4-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-ilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Idrocloruro di 3-nitro-4-(piperidin-4-ilammino)benzensolfonammide (0.100g), 1,1-difluoro-2-iodoetano (0.063 ml) e diisopropilammina (0.156 ml) sono stati mescolati insieme in N,N-dimetilformammide (3 ml) e scaldati a 85°C. La reazione è stata diluita con diclorometano (50 ml) e lavata con acqua (50 ml), fisiologica (50 ml), asciugata con solfato di magnesio, filtrata e concentrata. Il residuo è stato caricato su silica gel (GraceResolve 12g) ed eluito usando un gradiente di 0.5% metanolo/diclorometano a 3% metanolo/diclorometano per 30 minuti a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 97D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 97B all'esempio 1F e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.54 - 11.27 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.50 (dd, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.15 (dt, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.07 (s, 4H), 2.79 (ddd, 6H), 2.41 (t, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.92 (d, 4H), 1.61 (d, 2H), 1.38 (s, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 98

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 53B sostituendo 1-acetilpiperidin-4-ammina con 4-ammino-1-ciclopropilpiperidina. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.23 (m, 7H), 1.93 (m, 5H), 1.77 (m, 1H), 1.55 (m, 3H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H), 0.43 (m, 4H).

ESEMPIO 99

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1-morfolin-4-ilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 53B sostituendo 1-acetilpiperidin-4-ammina con 1-(4-morfolino)cicloesanometilammina. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd,

1H), 6.41 (dd, 1H), 6.17 (d, 1H), 3.56 (m, 6H), 3.44 (m, 2H), 3.07 (m, 5H), 2.57 (m, 5H), 2.24 (m, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.45 (m, 6H), 1.23 (m, 3H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 100

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(diciclopropilammino)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 100A

Trans-terz-butil-4-(diciclopropilammino)cicloesilcarbammato

Una sospensione di trans-terz-butil-4-amminocicloesilcarbammato (1 g), maglie molecolari 3A (1 g), acido acetico (2.67 ml), (1-etossiciclopropossi)trimetilsilano (3.74 ml) e cianoboroidruro di sodio (0.880 g) in metanolo secco (10 ml) è stata scaldata a riflusso per 3 ore. Gli insolubili sono stati filtrati via, la soluzione risultante è stata basificata con NaOH acquoso (6 M) a pH 14, ed estratta con etere. Gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con Na_2SO_4, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash (silica gel 80 g, 30 - 100% acetone/esani) a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 100B

(trans)-N^1,N^1-diciclopropilcicloesano-1,4-diammina bis(2,2,2-trifluoroacetato)

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 100A all'esempio 39A nell'esempio 39B.

ESEMPIO 100C

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(diciclopropilammino)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Una sospensione dell'esempio 53A (0.14 g), dell'esempio 100B (0.112 g) e N,N-diisopropiletilammina (0.310 ml) in diossano (10 ml) è stata mescolata per 3 giorni a 100 °C. Il prodotto è stato concentrato e purificato mediante RP HPLC(C8, 30% - 100% CH_3CN/acqua/0.1% acido trifluoroacetico). ^1H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.07 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 8.41 - 8.45 (m, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.48 - 6.51 (m, 1H), 3.43 (ddd, 1H), 3.03 - 3.09 (m, 4H), 2.72 - 2.79 (m, 3H), 2.22 - 2.28 (m, 2H), 2.11 - 2.16 (m, 4H), 2.10 (s, 2H), 2.00 - 2.05 (m, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.62 - 1.71 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.19 - 1.29 (m, 2H), 0.93 (s, 6H), 0.48 (d, 8H).

ESEMPIO 101

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 101A

Etile 2-idrossi-6,6-dimetilcicloes-1-enecarbossilato

In una bottiglia da 500 ml a fondo tondo asciugata con fiamma è stato aggiunto ioduro di rame(I) (18 g) in etere (200 ml) a dare una sospensione. Dopo raffreddamento a -5°C, è stato aggiunto a gocce metillitio (120 ml, 1.6M in etere). Dopo mescolamento a -5°C per 1 ora, è stato aggiunto a gocce 3-metilcicloes-2-enone (5.15 ml) in 15 ml etere, e la miscela è stata mescolata a -5°C per 1 ora. Dopo raffreddamento a -78°C, è stata aggiunta a gocce esametilfosforammide (60 ml). È stato aggiunto a gocce Etilcarbonocianidato (23.74 ml). Dopo mescolamento a -78 °C per 20 minuti, la miscela è stata scaldata fino a temperatura ambiente, e mescolata per 1 ora. La miscela è stata versata in acqua fredda, e gli strati sono stati separati. Lo stato acquoso è stato estratto con etere (3x 20 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con NH_4Cl acquoso saturo (3x 20 ml), asciugati con Na_2SO_4, filtrati e asciugati sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato aggiunto a una colonna di silica gel e purificato eluendo con 0-10% etil acetato in esano.

ESEMPIO 101B

Etile 6,6-dimetil-2-(trifluorometilsolfonilossi)cicloes-1-enecarbossilato

In una bottiglia da 500 ml a fondo tondo è stato aggiunto idruro di sodio lavato con esano (0.5 g) in diclorometano (100 ml) a dare una sospensione. Dopo raffreddamento a -5 °C, è stato aggiunto dell'esempio 101A (2.0 g). Dopo mescolamento a -5 °C per 30 minuti, la miscela è stata raffreddata a - 78°C. E' stata aggiunta anidride trifluorometansolfonica (2.2 ml). La miscela è stata scaldata a temperatura ambiente e mescolata per tutta la notte. È stata aggiunta acqua lentamente alla miscela, lo strato acquoso è stato quindi estratto con diclorometano (2x 20 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con NH_4Cl saturo e fisiologica, asciugati con Na_2SO_4, filtrati e concentrati.

ESEMPIO 101C

etile 2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilcicloes-1-enecarbossilato

In un tubo per microonde da 25 ml sono stati aggiunti l'esempio 101B (2.9 g), acido 4-clorofenilboronico (2.2 g), e tetrakis(trifenilfosfina)palladio (0.05 g) in 1,2-dimetossietano/metanolo (2:1, 10 ml) a dare una soluzione. E' stato quindi aggiunto fluoruro di cesio (4 g). La miscela di reazione è stata mescolata a 150°C a (100W) in un reattore microonde Biotage Initiator per 30 minuti. Dopo rimozione dei solventi, è stata aggiunta acqua, e la miscela è stata estratta con etil acetato (2x). Gli strati organici combinati sono stati asciugati con $MgSO_4$. Dopo filtrazione, il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia a fase inversa eluendo con 50-100% acetonitrile/acqua con 0.1% acido trifluoroacetico.

ESEMPIO 101D

(2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilcicloes-1-enil)metanolo

In una bottiglia da 100 ml a fondo tondo è stato posto idruro di litio alluminio (1 g) in etere (20 ml) a dare una sospensione. E' stato aggiunto dell'esempio 101C (1 g)

disciolto in etere (5 ml) lentamente con una siringa. La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per tutta la notte. Dopo raffreddamento a 0°C, la reazione è stata bloccata con acqua. E' stato usato etere (2x 10 ml) per estrarre il prodotto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su silica eluendo con 0-15% etil acetato in esano.

ESEMPIO 101E

Metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato

Ad una soluzione a 0°C dell'esempio 101D (0.43 g) in diclorometano (5 ml) è stata aggiunta trietilammina (1 ml). E' stato quindi aggiunto cloruro di metansolfonile (0.134 ml) lentamente. Dopo 5 minuti, dell'esempio 15F (0.61 g) è stato aggiunto. La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per tutta la notte. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su silica con 0 a 25% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 101F

acido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

In un tubo per microonde da 5 ml è stato aggiunto idrossido di litio idrato (15 mg) e dell'esempio 101E (45 mg) in diossano/acqua(2:1) (2 ml) a dare una sospensione. La miscela è stata scaldata a 130°C in un reattore microonde Biotage Initiator per 20 minuti. Dopo raffreddamento e neutralizzazione mediante HCl, il prodotto grezzo è stato aggiunto ad una colonna Prep HPLC ed è stato eluito con 20-80% acetonitrile/acqua con 0.1% acido trifluoroacetico.

ESEMPIO 101G

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 101F all'esempio 3J e l'esempio 1F all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 8.58 (m, 2H), 8.03 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.14 (m, 6H), 1.70 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.26 (m, 3H), 1.16 (m, 6H)

ESEMPIO 102

N-({5-bromo-6-[(4-etilmorfolin-3-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 102A

(4-etilmorfolin-3-il)metanolo

Del morfolin-3-ilmetanolo (500 mg) e iodoetano (666 mg) in N,N-dimetilformammide sono stati trattati con K_2CO_3 (1.1 g) per tutta la notte. La miscela di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con etil acetato. Lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4, filtrato e concentrato a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 102B

5-bromo-6-((4-etilmorfolin-3-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 12A sostituendo 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide e (1,4-diossan-2-il)metanolo con 5-bromo-6-fluoropiridin-3-solfonammide e l'esempio 102A, rispettivamente.

ESEMPIO 102C

N-({5-bromo-6-[(4-etilmorfolin-3-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 102B al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45 - 7.50 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.39 - 4.50 (m, 1H), 3.78 - 3.90 (m, 1H), 3.67 - 3.77 (m, 1H), 3.50 - 3.65 (m, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.59 - 3.00 (m, 4H), 2.20 - 2.39 (m, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.99 - 1.11 (m, 3H), 0.93 (s, 6H)

ESEMPIO 103

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-etilmorfolin-3-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 103A

4-((4-etilmorfolin-3-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 12A sostituendo (1,4-diossan-2-il)metanolo con l'esempio 102A.

ESEMPIO 103B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-etilmorfolin-3-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 103A al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.99 - 8.06 (m, 2H), 7.47 - 7.57 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.35

(d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.23 (dd, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.49 - 3.63 (m, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.92 (s, 1H), 2.81 (s, 4H), 2.54 (s, 1H), 2.25 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.00 (t, 3H), 0.92 (s, 6H)

ESEMPIO 104

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(4-tetraidro-2H-piran-4-ilmorfolin-3-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Dell'esempio 78 (20 mg) e diidro-2H-piran-4(3H)-one (10 mg) in dicloroetano (2 ml) sono stati trattati con $NaCNBH_3$ (9.74 mg) per tutta la notte. Sono stati aggiunti ulteriore diidro-2H-piran-4(3H)-one (20 mg) e isopropossido di titanio (IV) (0.05 ml). La miscela risultante è stata mescolata a temperatura ambiente per tutta la notte e concentrata. Il residuo è stato purificato mediante HPLC a fase inversa su una colonna C18 usando un gradiente di 35-60% acetonitrile in 0.1% acido trifluoroacetico acqua a dare il composto del titolo come sale trifluoroacetato. Il sale dell'acido trifluoroacetico è stato disciolto in diclorometano (6 ml) e lavato con $NaHCO_3$ acquoso al 50%. Lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4 anidro e concentrato a dare il composto del titolo. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.44 - 7.58 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.85 (d, 2H), 3.71 (d, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.20 - 3.29 (m, 2H), 3.08 (s, 5H), 2.54 - 2.96 (m, 5H), 2.06 - 2.42 (m, 5H), 1.96 (s, 2H), 1.77 (d, 1H), 1.53 - 1.66 (m, 1H), 1.29 - 1.51 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)

ESEMPIO 105

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 105A

(S)-terz-butile 1-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-ilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (S)-terz-butile piperidin-3-ilcarbammato con terz-butile piperazina-1-carbossilato e diidro-2H-piran-4(3H)-one con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide nell'esempio 1A.

ESEMPIO 105B

(S)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-ammina

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 105A all'esempio 1A nell'esempio 1B.

ESEMPIO 105C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 105B con 1-acetilpiperidin-4-ammina nell'esempio 53B. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 8.68 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.03 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.65 (m, 5H), 1.50 (m, 3H), 1.38 (m, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 106

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 106 A

5-Bromo-6-((tetraidro-2H-piran-4-il)metilammino)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (tetraidro-2H-piran-4-il)metanammina all'esempio 3L nell'esempio 61A.

ESEMPIO 106B

5-ciano-6-((tetraidro-2H-piran-4-il)metilammino)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 106A all'esempio 36B nell'esempio 36C.

ESEMPIO 106C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 106B all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.81 (dd, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.04 (s, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.37 (t, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.91 (s, 6H).

ESEMPIO 107

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-diossidotiomorfolin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 107A

3-nitro-4-(4-amminotiomorfolin-1,1-diossido)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 4-amminotiomorfolin-1,1-diossido per (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 107B

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-diossidotiomorfolin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 107A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.48 (m, 4H), 3.23 (m, 4H), 3.05 (s, 4H), 2.73 (d, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 108

N-[(4-{[(4-amminotetraidro-2H-piran-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 108A

4-((4-amminotetraidro-2H-piran-4-il)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 4-(amminometil)tetraidro-2H-piran-4-ammina con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 108B

N-[(4-{[(4-amminotetraidro-2H-piran-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 108A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.55 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.09 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 3.59-3.71 (m, 6H), 3.01

(s, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.15-2.19 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.71-1.74 (m, 2H), 1.59-1.61 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 109

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-(5-ciano-6-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 109A

Trans-5-bromo-6-(4-morfolinocicloesilossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 9B all'esempio 3L nell'esempio 61 A.

ESEMPIO 109B

Trans-5-ciano-6-(4-morfolinocicloesilammino)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 109A all'esempio 36B nell'esempio 36C.

ESEMPIO 109C

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 109B all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 3.03 (m, 4H), 2.73 (m, 4H), 2.16 (m, 6H), 1.90 (m, 6H), 1.40 (m, 6H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 110

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 52B all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 111

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-morfolin-4-ilciclopentil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 111A

benzile (1S,3R)-3-(terz-butossicarbonilammino)ciclopentilcarbammato

Acido (1S,3R)-3-(terz-butossicarbonilammino)ciclopentancarbossilico (1.03 g), difenilfosforilazide (DPPA, 1.00 ml), trietilammina (0.929 ml), e alcol benzilico (0.931 ml) sono stati combinati in toluene (10 ml) e mescolati a 100°C per 24 ore. La soluzione è stata raffreddata e cromatografata su silica gel usando 10% etil acetato/ esani a dare il prodotto puro.

ESEMPIO 111B

benzile (1S,3R)-3-amminociclopentilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 111A all'esempio 1A nell'esempio 1B.

ESEMPIO 111C

benzile (1S,3R)-3-morfolinociclopentilcarbammato

Una soluzione dell'esempio 111B (400 mg), 1-bromo-2-(2-bromoetossi)etano (0.246 ml), e trietilammina (0.595 ml) in N,N-dimetilformammide (6 ml) è stata mescolata a 70°C per 24 ore. La soluzione è stata raffreddata e versata in etil acetato (200 ml). La soluzione è stata estratta con 3x acqua, lavata con fisiologica, concentrata, e cromatografata su silica gel usando 10% metanolo/etil acetato a dare il prodotto puro.

ESEMPIO 111D

(1S,3R)-3-morfolinociclopentanammina

Dell'esempio 111C (300 mg) ed etanolo (20 ml) sono stati aggiunti a 20% $Pd(OH)_2$-C bagnato (60.0 mg) in una bottiglia a pressione da 50 ml e mescolati per 8 ore a 30 psi. La miscela è stata filtrata attraverso una membrana di nylon e condensata a dare il prodotto.

ESEMPIO 111E

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-morfolin-4-ilciclopentil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 111D all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.92 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.60 (br s, 4H), 3.06 (br s, 4H), 2.73 (br s, 3H), 2.48 (m, 4H), 2.28 (m, 1H), 2.18 (m, 6H), 2.07 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 112

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-morfolin-4-ilciclopentil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 112A

terz-butile (1R,3S)-3-amminociclopentilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 111A all'esempio 111C nell'esempio 111D.

ESEMPIO 112B

terz-butile (1R,3S)-3-morfolinociclopentilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 112A all'esempio 111B nell'esempio 111C.

ESEMPIO 112C

(1R,3S)-3-morfolinociclopentanammina

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 112B all'esempio 1A nell'esempio 1B.

ESEMPIO 112D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-morfolin-4-ilciclopentil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 112C all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (dimetilsolfossido - d_6) δ 11.35 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.02 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.61 (br s, 4H), 3.06 (br s, 4H), 2.73 (br s, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.28 (m,

1H), 2.18 (m, 6H), 2.06 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 113

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(morfolin-2-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 113A

terz-butile 2-((2-nitro-4-solfamoilfenilammino)metil)morfolin-4-carbossilato
Il composto del titolo è stato preparato sostituendo terz-butile 2-(amminometil)morfolin-4-carbossilato con (tetraidropiran-4-il)metilammina in

ESEMPIO 1F.

ESEMPIO 113B

terz-butile 2-((4-(N-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)solfamoil)-2-nitrofenilammino)metil)morfolin-4-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 113A all'esempio 1F e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1G, con l'eccezione che il prodotto era purificato su una colonna di silica gel eluito con 4% metanolo in diclorometano.

ESEMPIO 113C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(morfolin-2-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 113B all'esempio 66B nell'esempio 66C. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.55 (br, s,

1H), 8.51 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.04(d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.70 (t, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.16 (d, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.98 (td, 1H), 2.86 (t, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.20-2.12 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 114

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidrofuran-3-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 114A

3-nitro-4-((tetraidrofuran-3-il)metilammino)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 3-amminometil-tetraidrofurano per (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 114B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidrofuran-3-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 114A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.42 (bs, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.71 (t, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.25-2.00 (m, 6H), 1.98 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 115

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[cis-3-fluorotetraidro-2H-piran-4-il]piperidin-4-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 115A

Cis-terz-butile 1-(3-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato come racemato del diastereomero cis sostituendo terz-butile piperidin-4-ilcarbammato per piperidin-4-olo e 3-fluorodiidro-2H-piran-4(3H)-one (preparato con il metodo descritto in US2005/0101628A1) con diidro-2H-piran-4(3H)-one) nell'esempio 84A.

ESEMPIO 115B

Cis-1-(3-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ammina

Dell'esempio 115A (0.29 g) è stato sciolto in CH_2Cl_2 (9 ml), quindi è stato aggiunto HCl in diossano *4N* (4 ml) e la reazione è stata mescolata a temperatura ambiente per 16 ore. La reazione è stata diluita con CH_2Cl_2 (30 ml), quindi è stato aggiunto NaOH acquoso 4*N* (5 ml). Dopo agitazione e separazione degli strati, lo strato acquoso è stato saturato con NaCl solido ed estratto con ulteriore CH_2Cl_2 (10 ml). Gli strati organici sono stati asciugati con Na_2SO_4. Dopo filtrazione e concentrazione l'ammina è stata usata senza ulteriore purificazione.

ESEMPIO 115C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[cis-3-fluorotetraidro-2H-piran-4-il]piperidin-4-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 115B con 1-acetilpiperidin-4-ammina nell'esempio 53B. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.43 (br d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.11

(d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.70 (v br m, 1H), 3.50, 3.40, 3.30 (tutto m, totale 5H), 3.05, 3.00 (entrambi v br m, totale 5H), 2.74 (s, 2H), 2.55 (v br m, 1H), 2.18 (br m, 6H), 1.95 (m, 4H), 1.88 (ddd, 1H), 1.63 (v br m, 3H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 116

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilazetidin-3-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 116A

1-(tetraidro-2H-piran-4-il)azetidin-3-ammina

Terz-butile azetidin-3-ilcarbammato (0.46 g), diidro-2H-piran-4(3H)-one (0.29 g) e triacetossiboroidruro di sodio (0.85 g) sono stati mescolati insieme in diclorometano (5 ml) per tutta la notte. La reazione è stata versata in diclorometano (50 ml) e soluzione acquosa satura di $NaHCO_3$ (25 ml). Lo strato organico è stato separato, lavato con fisiologica (25 ml), asciugato con Na_2SO_4, filtrato e concentrato. La cromatografia su Silica gel (GraceResolv 12 g) eluendo con un gradiente di 0.75% a 7.5% metanolo/diclorometano per 20 minuti ha dato l'intermedio Boc-protetto. Il trattamento con HCl (4.0M in diossano, 2 ml) e metanolo (1 ml) per 1 ora ha dato il composto del titolo dopo concentrazione come sale di-HCl.

ESEMPIO 116B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilazetidin-3-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Una sospensione di 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-(4-cloro-3-nitrofenilsolfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazinl-il)benzammide (0.180 g), 1-(tetraidro-2H-piran-4-il)azetidin-3-ammina (0.078 g), e trietilammina (0.159 ml) in

diossano (2 ml) è stata degassata con azoto per 30 secondi quindi sigillata. La reazione è stata scaldata a 110°C. Dopo mescolamento per 16 ore, sono stati aggiunti ancora trietilammina (10 equivalenti totali) e dimetilsolfossido (1 ml) e la reazione è stata mescolata per altre 18 ore a 110°C. La reazione è stata raffreddata, diluita con acqua (50 ml) ed estratta con diclorometano (2 x 150 ml). Lo strato organico è stato asciugato con solfato di magnesio, filtrata e concentrata. La cromatografia su silica gel (GraceResolv 12 g) eluendo con un gradiente di 0.75% a 7.5% metanolo/diclorometano (Flusso = 36 ml/minuti) ha dato il composto del titolo. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.47 (dd, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.90 - 6.78 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.47 - 4.23 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 2.73 (s, 2H), 2.18 (s, 8H), 1.95 (s, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.38 (s, 2H), 1.24 (s, 4H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 117

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidrofuran-3-ilazetidin-3-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 117A

1-(tetraidrofuran-3-il)azetidin-3-ammina

Terz-butile azetidin-3-ilcarbammato (0.550 g), diidrofuran-3(2H)-one (0.412 g) e triacetossiboroidruro di sodio (1.015 g) sono stati mescolati insieme in diclorometano (5 ml). Dopo mescolamento per tutta la notte, la reazione è stata versata in soluzione acquosa satura di $NaHCO_3$ (25 ml) ed estratta con diclorometano (50 ml). Lo strato organico è stato lavato con fisiologica (25 ml), asciugato con solfato di magnesio, filtrato e concentrato. La cromatografia su silica gel (GraceResolv 12 g) eluendo con un gradiente di 0.5% a 7.5% metanolo/diclorometano per 30 minuti ha dato terz-butile 1-(tetraidrofuran-3-il)azetidin-3-ilcarbammato. Il materiale risultante è stato trattato con HCl/diossano per 1 ora, e quindi concentrato a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 117B

3-nitro-4-(1-(tetraidrofuran-3-il)azetidin-3-ilammino)benzensolfonammide 4-Fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (0.084 g), 1-(tetraidrofuran-3-il)azetidin-3-ammina

(0.090 g) e trietilammina (0.266 ml) in tetraidrofurano (3 ml) è stato scaldato a 60°C. Dopo mescolamento per 4 ore, la reazione è stata raffreddata, il tetraidrofurano è stato rimosso e il residuo è stato diviso tra diclorometano (200 ml) e acqua (20 ml). Lo strato organico è stato separato, lavato con fisiologica (25 ml), asciugato con solfato di magnesio, filtrato e concentrato a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 117C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidrofuran-3-ilazetidin-3-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 117B all'esempio 1F e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.39 - 9.79 (m, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.15 (dd, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.54 (dd, 2H), 5.99 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.01 - 3.73 (m, 4H), 3.66 (d, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.76 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.03 - 1.83 (m, 3H), 1.64 (s, 2H), 1.42 (d, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 118

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3R)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 118A

(R)-terz-butile (1-(tetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (S)-terz-butile pirrolidin-3-ilmetilcarbammato con terz-butile piperazina-1-carbossilato e diidro-2H-piran-4(3H)-one con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide nell'esempio 1A.

ESEMPIO 118B

(R)-(1-(tetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)metanammina

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 118A all'esempio 1A nell'esempio 1B.

ESEMPIO 118C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3R)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 118B con 1-acetilpiperidin-4-ammina nell'esempio 53B. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.57 (s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 6.90 (br s, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 3.02 (m, 5H), 2.73 (m, 3H), 2.59 (m, 2H), 2.19 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.23 (m, 1H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 119

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 75F e l'esempio 37D al posto dell'esempio 3J e l'esempio 11B, rispettivamente. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H),

8.08 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.41 - 7.59 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.37 - 6.43 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.38 (d, 2H), 3.73 - 3.82 (m, 2H), 3.54 - 3.63 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.16 - 2.39 (m, 5H), 1.94 (s, 2H), 1.79 - 1.93 (m, 4H), 1.40 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 120

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((trans-4-idrossicicloesil)metossi)-3-nitrofenilsolfonil)benzammide

ESEMPIO 120A

Trans-4-(amminometil)cicloesanolo

Del terz-butile ((1r,4r)-4-idrossicicloesil)metilcarbammato (1 g) in diclorometano (10 ml) è stato trattato con acido trifluoroacetico (5 ml) a 0°C per 10 minuti e a temperatura ambiente per 30 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata e asciugata sotto vuoto a fornire il composto del titolo come sale dell'acido trifluoroacetico.

ESEMPIO 120B

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((trans-4-idrossicicloesil)metossi)-3-nitrofenilsolfonil)benzammide

Una miscela dell'esempio 53A (211 mg), dell'esempio 120A (104 mg) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0.3 ml) in dimetilsolfossido (2 ml) è stata scaldata a 150°C in un sintetizzatore microonde Biotage Initiator per 1.5 ore e concentrata. Il residuo è stato purificato mediante HPLC a fase inversa su una colonna C18 usando un gradiente di 40-60% acetonitrile in 0.1% acido trifluoroacetico acqua a dare il composto del titolo come sale trifluoroacetato. Il sale dell'acido trifluoroacetico è stato disciolto in diclorometano (30 ml) e lavato con $NaHCO_3$ acquoso al 50%. Lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4 anidro, filtrato e concentrato a dare il composto del titolo. ^1H

NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.53 - 8.58 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.76 - 7.83 (m, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.07 - 7.11 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.82 - 4.99 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 3.26 - 3.31 (m, 2H), 3.23 (t, 1H), 3.07 (s, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.10 - 2.28 (m, 6H), 2.05 (dd, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.84 (t, 2H), 1.52 - 1.76 (m, 2H), 1.41 - 1.51 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.95 - 1.25 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)

ESEMPIO 121

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((cis-4-metossicicloesil)metossi)-3-nitrofenilsolfonil)benzammide

ESEMPIO 121A

(4-metossicicloesil)metanolo

Dell'acido 4-Metossicicloesancarbossilico (7 g) in tetraidrofurano (20 ml) è stato trattato con complesso borano-tetraidrofurano 1 M (in tetraidrofurano) (100 ml) per tutta la notte. La miscela è stata concentrata e il residuo è stato disciolto in metanolo (100 ml) e HCl concentrato (10 ml). La miscela risultante è stata mescolata per 1 ora e concentrata. Il residuo è stato disciolto in diclorometano e lavato con acqua. Lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4, filtrato e concentrato a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 121B

4-((4-metossicicloesil)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 12A sostituendo (1,4-diossan-2-il)metanolo con l'esempio 121A.

ESEMPIO 121C

4-((cis-4-metossicicloesil)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

La separazione della miscela cis e trans dell'esempio 121B su HPLC a fase inversa (gradiente 40-55% acetonitrile in 0.1% TFA in acqua per 25 minuti) ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 121D

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((cis-4-metossicicloesil)metossi)-3-nitrofenilsolfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 121C al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 - 8.07 (m, 2H), 7.48 - 7.56 (m, 3H), 7.31 - 7.42 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.09 (s, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.09 - 2.34 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.78 - 1.86 (m, 3H), 1.54 (dd, 2H), 1.28 - 1.46 (m, 6H), 0.92 (s, 6H)

ESEMPIO 122

Cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(ciclopropilammino)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 122A

Cis-terz-butil-4-(ciclopropilammino)cicloesilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo terz-butile 4-ossocicloesilcarbammato con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide e ciclopropilammina con terz-butile piperazina-1-carbossilato nell'esempio 1A.

ESEMPIO 122B

cis-N^1-ciclopropilcicloesano-1,4-diammina bis(2,2,2-trifluoroacetato)

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 122A all'esempio 39A nell'esempio 39B.

ESEMPIO 122C

Cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(ciclopropilammino)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

[0598] Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 122B all'esempio 100B nell'esempio 100C. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.67 (t, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 3.56 - 3.63 (m, 1H), 3.02 - 3.08 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.26 (t, 2H), 2.10 - 2.16 (m, 4H), 2.06 (ddd, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.74 - 1.82 (m, 2H), 1.61 - 1.71 (m, 5H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H), 0.39 - 0.44 (m, 4H).

ESEMPIO 123

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[4-(tetraidro-2H-piran-4-ilammino)cicloesil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 123A

Trans-terz-butil-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilammino)cicloesilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo trans-terz-butil-4-amminocicloesilcarbammato con terz-butile piperazina-1-carbossilato e diidro-2H-piran-4(3H)-one con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide nell'esempio 1A.

ESEMPIO 123B

trans-N1-(tetraidro-2H-piran-4-il)cicloesano-1,4-diammina bis(2,2,2-trifluoroacetato)

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 123A all'esempio 39A nell'esempio 39B.

ESEMPIO 123C

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[4-(tetraidro-2H-piran-4-ilammino)cicloesil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 123B all'esempio 100B nell'esempio 100C. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.01 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.67 - 7.69 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.01 (d, 2H), 3.44 - 3.49 (m, 1H), 3.37 - 3.43 (m, 2H), 3.01 - 3.09 (m, 5H), 2.85 (t, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.13 - 2.18 (m, 4H), 2.05 (t, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.93 (d, 2H), 1.52 - 1.60 (m, 2H), 1.44 - 1.50 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.25 - 1.34 (m, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 124

Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 124A

Trans-4-morfolinocicloesanolo

Del trans-4-Amminocicloesanolo (0.5 g), 1-bromo-2-(2-bromoetossi)etano (1.07 g) e trietilammina (2.42 ml) sono stati disciolti in acetonitrile anidro (20 ml). La miscela di reazione è stata scaldata a 60°C per tutta la notte. Il solvente organico è stato rimosso sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia su colonna flash su silica gel eluendo con 7%-10% metanolo in diclorometano a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 124B

Trans-5-bromo-6-(4-morfolinocicloesilossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 124A con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo e l'esempio 36A con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 24A.

ESEMPIO 124C

Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 124B all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.96 (s, 3H), 1.80 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 1.27 (m, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 125

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metossicicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 125A

4-(((trans)-4-metossicicloesil)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

La separazione della miscela cis e trans dell'esempio 121B on su HPLC a fase inversa ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 125B

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metossicicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 125A al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 - 8.09 (m, 2H), 7.51 (dd, 3H), 7.32 - 7.39 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.00 - 3.15 (m, 5H), 2.83 (s, 2H), 2.09 - 2.36 (m, 6H), 2.03 (d, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.77 - 1.86 (m, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.39 (t, 2H), 1.02 - 1.17 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)

ESEMPIO 126

terz-butile 4-{ [4-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]ammino}solfonil)-2-nitrofenossi]metil}-4-fluoropiperidina-1-carbossilato

ESEMPIO 126A

terz-butile 4-fluoro-4-(idrossimetil)piperidina-1-carbossilato

Del 1-Terz-butile 4-etile 4-fluoropiperidina-1,4-dicarbossilato (1.0 g) in tetraidrofurano (5 ml) è stato trattato con 1.0 N $LiAlH_4$ in THF (2.54 ml) a 0 °C. La miscela di reazione è stata mescolata a temperatura ambiente per 2 ore. E' stata aggiunta acqua (0.6 ml) alla miscela di reazione a gocce, seguita da NaOH acquoso 2N (0.2 ml). La reazione è stata mescolata per un'altra 1 ora. Il solido è stato rimosso mediante filtrazione mediante un pacchetto di Celite e lavato con etil acetato. Il filtrato è stato lavato con fisiologica, asciugato con $MgSO_4$, filtrato e concentrato a dare il prodotto.

ESEMPIO 126B

terz-butile 4-fluoro-4-((2-nitro-4-solfamoilfenossi)metil)piperidina-1-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 126A con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 126C

terz-butile 4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]ammino}solfonil)-2-nitrofenossi]metil}-4-fluoropiperidina-1-carbossilatoil)ossi]benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 126B all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.02-8.06 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.36 (d, 2H), 3.83-3.85 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.33 (s, 2H), 2.27-2.32 (m, 4H), 2.13-2.16 (m, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.38-1.41 (m, 11H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 127

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoropiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 126C all'esempio 1A nell'esempio 1B. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.61 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 6.26 (d, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.10-3.13 (m, 2H), 2.91-3.00 (m, 6H), 2.73 (s, 2H), 1.96-2.02 (m, 4H), 1.77-1.89 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 128

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[4-(4-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperazin-1-il)cicloesil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5 -ilossi)benzammide

ESEMPIO 128A

terz-butile 4-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperazina-1-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo terz-butile piperazina-1-carbossilato per morfolina e diidro-2H-piran-4(3H)-one con terz-butile 4-ossocicloesilcarbammato nell'esempio 39A.

ESEMPIO 128B

1-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperazina diidrocloruro

A una soluzione dell'esempio 128A (3.92 g) in etere è stato aggiunto HCl (25 ml, 2M in etere) e la miscela di reazione è stata mescolata per 16 ore a temperatura ambiente. Il prodotto solido è stato filtrato via, asciugato e usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

ESEMPIO 128C

Trans-terz-butil-4-(4-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)cicloesilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 128B con morfolina nell'esempio 39A.

ESEMPIO 128D

trans-4-(4-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)cicloesanammina tris(2,2,2-trifluoroacetato)

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 128C all'esempio 39A nell'esempio 39B.

ESEMPIO 128E

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[4-(4-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperazin-1-il)cicloesil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3 -b]piridin-5 -ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 128D all'esempio 100B nell'esempio 100C. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.07 (s, 1H), 9.28 - 9.32 (m, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.34 - 8.39 (m, 2H), 8.10 - 8.14 (m, 1H), 7.66 - 7.69 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.92 (t, 1H), 6.73 - 6.77 (m, 1H), 6.52 - 6.55 (m, 1H), 6.49 - 6.52 (m, 1H), 3.99 - 4.06 (m, 2H), 3.29 - 3.36 (m, 2H), 3.03 - 3.09 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.62 (s, 8H), 2.24 - 2.29 (m, 3H), 2.10 - 2.16 (m, 5H), 2.05 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.70 (d, 2H), 1.57 (td, 2H), 1.34 - 1.43 (m, 4H), 1.20 - 1.30 (m, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 129

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}metossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 129A

(1-(1,3-difluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metanolo

Una sospensione di piperidin-4-ilmetanolo (0.250 g), triacetossiboroidruro di sodio (0.690 g) e 1,3-difluoropropan-2-one (0.245 g) sono stati mescolati insieme in diclorometano. Dopo mescolamento per tutta la notte la reazione è stata versata in soluzione acquosa satura di $NaHCO_3$ (10 ml) e mescolata per 15 minuti. La reazione è stata estratta con diclorometano (3 x 25 ml), asciugate con solfato di magnesio, filtrate e concentrate. La cromatografia su silica gel (GraceResolv 12 g) eluendo con un gradiente di 0.75% a 3% metanolo/diclorometano ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 129B

4-((1-(1,3-difluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

A una soluzione di (1-(1,3-difluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metanolo (0.068 g) in tetraidrofurano (1 ml) è stato aggiunto idruro di sodio (0.056 g) e la reazione è stata mescolata per 30 minuti a temperatura ambiente. Del 4-Fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (0.077 g) è stato aggiunto in una porzione e il mescolamento è stato continuato per 1 ora. La reazione è stata versata in acqua (20 ml) ed estratta con diclorometano. Il pH dello strato acquoso è stato regolato a pH~8 ed è stato estratto con diclorometano (50 ml). Lo strato organico è stato asciugato con solfato di magnesio, filtrato e concentrato a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 129C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}metossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 129B all'esempio 1F e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.47 - 10.98 (m, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.50 (dd, 3H), 7.36 (t, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.62 (dd, 4H), 4.06 (d, 2H), 3.18 - 2.71 (m, 11H), 2.20 (d, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.73 (d, 3H), 1.35 (d, 4H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 130

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 130A

(R)-terz-butile 1-(tetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo diidro-2H-piran-4(3H)-one con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide e (R)-terz-butile pirrolidin-3-ilcarbammato con terz-butile piperazina-1-carbossilato nell'esempio 1A.

ESEMPIO 130B

(R)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ammina

Una soluzione dell'esempio 130A (550 mg) in diclorometano (25 ml) è stata raffreddata in un bagno ghiacciato sotto azoto. E' stato aggiunto Acido 2,2,2-trifluoroacetico (8.333 ml) e la reazione è stata mescolata per 2 ore. Il prodotto è stato ottenuto mediante concentrazione e asciugatura sotto vuoto spinto.

ESEMPIO 130C

(R)-3-nitro-4-(1-(tetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ilammino)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 130B per (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 130D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

A una soluzione dell'esempio 3J (90 mg), ESEMPIO 130C (64.2 mg), trietilammina (0.077 ml), N,N-dimetilpiridin-4-ammina (38.5 mg) in una miscela di diclorometano (5 ml) e N,N-dimetilformammide (0.5 ml) è stato aggiunto N^1-((etilimino)metilene)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diammina, acido cloridrico (60.4 mg) e la miscela è stata mescolata 18 ore. Questo è stato concentrato sotto vuoto spinto e il grezzo è stato purificato mediante cromatografia a fase inversa con tampone ammonio acetato/acetonitrile. 1H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.03 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.65 - 7.67 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.98 (d, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.73 - 2.80 (m, 4H), 2.68 - 2.72 (m, 1H), 2.36 (q, 1H), 2.11 - 2.30 (m, 9H), 1.97 (m, 2H), 1.62 - 1.71 (m, 3H), 1.48 - 1.58 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 131

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 131 A

terz-butile (3R)-1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 2,2-dimetildiidro-2H-piran-4(3H)-one con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide e (R)-terz-butile pirrolidin-3-ilcarbammato con terz-butile piperazina-1-carbossilato nell'esempio 1A.

ESEMPIO 131B

(3R)-1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ammina

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 131A all'esempio 130A nell'esempio 130B.

ESEMPIO 131C

4-((3R)-(1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 131B per (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 131D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 131C all'esempio 130C nell'esempio 130D. 1H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.03 (d, 1H), 9.28 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.64 - 7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.71 - 2.82 (m, 5H), 2.37 - 2.44 (m, 2H), 2.19 - 2.29 (m, 3H), 2.14 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.32 - 1.49 (m, 4H), 1.28 (d, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 132

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 132A

(S)-terz-butile 1-(tetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo diidro-2H-piran-4(3H)-one con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide e (S)-terz-butile pirrolidin-3-ilcarbammato con terz-butile piperazina-1-carbossilato nell'esempio 1A.

ESEMPIO 132B

(S)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ammina

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 132A all'esempio 130A nell'esempio 130B.

ESEMPIO 132C

(S)-3-nitro-4-(1-(tetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ilammino)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 132B con (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 132D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 132C all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina- d_5) δ 13.04 (m, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.64 - 7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.98 (d, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.68 - 2.80 (m, 5H), 2.36 (m, 1H), 2.09 - 2.29 (m, 9H), 1.97 (s, 2H), 1.62 - 1.72 (m, 3H), 1.48 - 1.60 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 133

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 133A

***terz*-butile (3S)-1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ilcarbammato**

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 2,2-dimetildiidro-2H-piran-4(3H)-one con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide e (S)-terz-butile pirrolidin-3-ilcarbammato con terz-butile piperazina-1-carbossilato nell'esempio 1A.

ESEMPIO 133B

(3S)-1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ammina

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 133A all'esempio 130A nell'esempio 130B.

ESEMPIO 133C

4-(3S)-(1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ilammino)-3-nitro benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 133B con (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 133D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 133C all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500 MHz, piridin- d_5) δ 13.03 (d, 1H), 9.28 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.64 - 7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.71 - 2.82 (m, 5H), 2.37 - 2.44 (m, 2H), 2.19 - 2.29 (m, 3H), 2.14 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.33 - 1.48 (m, 4H), 1.28 (d, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 134

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 134A

4-(morfolin-2-ilmetilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Una soluzione dell'esempio 113A (0.8 g) in diclorometano (10 ml) e acido trifluoroacetico (10 ml) è stata mescolata a temperatura ambiente per 2 ore. I solventi sono stati fatti evaporare e il residuo è stato triturato con dietil etere. Il residuo risultante è stato disciolto in una soluzione acquosa al 5% di carbonato di sodio (20 ml). La

soluzione è stata concentrata ad asciugatura e il solido risultante è stato triturato con una soluzione di 10% metanolo in diclorometano più volte. L'evaporazione dei solventi organici ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 134B

4-((4-metilmorfolin-2-il)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

A una soluzione dell'esempio 134A (158 mg) in *N*,*N*-dimetilformammide anidra (4 ml) è stato aggiunto sodio carbonato (64 mg) e ioduro di metile (78 mg). Dopo mescolamento per tutta la notte a temperatura ambiente, la miscela è stata evaporata ad asciugatura. Il prodotto grezzo è stato quindi adsorbito su silica gel (6 g) e purificato su una colonna di silica gel eluendo con 10% metanolo in diclorometano a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 134C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 134B all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.67 (dt, 1H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 3.71 (m, 1H), 2.49 (d, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (m, 4H), 2.03 (dt, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.90 (t, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 135

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(2-metossietil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 135A

4-((4-(2-metossietil)morfolin-2-il)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo bromuro di 2-metossietile con ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 135B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(2-metossietil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 135A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 12.98 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.88 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.70 (dt, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.95 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.57 (t, 2H), 2.27-2.07 (m, 8H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 136

N-[(4-{[(4-acetilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 136A

4-((4-acetilmorfolin-2-il)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo acetico anidride con ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 136B

N-[(4-{[(4-acetilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 136A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.73 (dd, 1H), 3.93-3.65 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.12 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.57 (t, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.27-2.07 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 137

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[trans-4-(fluorometil)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 137A

Etile 4-fluorobut-2-enoato

Dell'etile 2-fluoroacetato (21.0 g) in CH_2Cl_2 (200 ml) a -78 °C è stato trattato a gocce per 45 min con una soluzione 1.0 M di diisobutilalluminio idruro in CH_2Cl_2 (200 ml) manteneva la temperatura interna sotto -70 °C. È stato continuato il mescolamento a -78 °C per 30 minuti e quindi è stato aggiunto del (carbetossimetilene)trifenilfosforano (70.0 g) in una porzione. La miscela di reazione è stata lasciata raggiungere lentamente la temperatura ambiente mentre si mescolava per tutta la notte. E' stata quindi bloccata con metanolo, filtrata e concentrata a dare il prodotto come una miscela di isomeri (E/Z = 3:1).

ESEMPIO 137B

Trans-etile 1-benzil-4-(fluorometil)pirrolidina-3-carbossilato

Una miscela di N-benzil-1-metossi-N-((trimetilsilil)metil)metanammina (4.5 g) e l'esempio 137A (2.5 g) in diclorometano (50 ml) è stata raffreddata a 0 °C, trattata a gocce con acido trifluoroacetico (0.15 ml), mescolata per 4 ore a 0 °C e neutralizzata con soluzione acquosa satura di Na_2CO_3. La miscela è stata versata in un imbuto di separazione e gli strati sono stati separati. Lo strato organico è stato lavato con acqua e fisiologica, asciugata ($MgSO_4$), filtrata, concentrata e cromatografata su silica gel con 0-20% etil acetato in esani come eluente a dare entrambi the cis e l'isomero trans del prodotto. Sono stati portati soltanto i diastereomeri trans nei passaggi successivi.

ESEMPIO 137C

Trans-etile 4-(fluorometil)pirrolidina-3-carbossilato

Dell'esempio 137B (0.83 g) in etanolo (9 ml) è stato trattato con 10% Pd/C (0.208 g) e ammonio formate (1.97 g), portato a riflusso per 1.5 ore, concentrato, disciolti in diclorometano, filtrato attraverso un tampone di celite sciacquando con diclorometano, e concentrato a dare il prodotto.

ESEMPIO 137D

Trans-1-benzile 3-etile 4-(fluorometil)pirrolidina-1,3-dicarbossilato

Dell'esempio 137C (0.44 g) in diossano (4 ml) e acqua (4 ml) a 0 °C è stato trattato sequenzialmente con Na_2CO_3 (0.89 g) e cloroformato di benzile (0.48 ml). La miscela di reazione è stata mescolata a 0 °C per 3 ore e lasciata scaldare lentamente a temperatura ambiente per 1.5 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato, lavata con acqua e fisiologica, asciugata ($MgSO_4$), filtrata, concentrata e cromatografata su silica gel con 10-25% etil acetato in esani come eluente a dare il prodotto.

ESEMPIO 137E

Trans-1-(benzilossicarbonil)-4-(fluorometil)pirrolidina-3-carbossilic acid

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 137D all'esempio 15G nell'esempio 15H.

ESEMPIO 137F

Trans-benzile 3-(fluorometil)-4-(idrossimetil)pirrolidina-1-carbossilato

Dell'esempio 137E (0.563 g) in tetraidrofurano (10 ml) a 0 °C è stato trattato a gocce con una soluzione 1 M di borano in tetraidrofurano (4 ml), mescolato per 3 ore e quindi bloccato lentamente con soluzione acquosa satura di NH_4Cl. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato, lavata con acqua e fisiologica, asciugata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a dare il prodotto.

ESEMPIO 137G

Trans-benzile 3-(fluorometil)-4-((2-nitro-4-solfamoilfenossi)metil)pirrolidina-1-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 137F con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 137H

Trans-4-((4-(fluorometil)pirrolidin-3-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Dell'esempio 137G (0.232g) in acido acetico (2.5 ml) è stato trattato con acido bromidrico (33 peso % in acido acetico) (0.875 ml) a temperatura ambiente, mescolato per 1 ora e concentrato. Il prodotto è stato free-based usando una colonna MEGA BE-SCX con 1:1 CH_2Cl_2/metanolo come eluente per l'acido bromidrico e acido acetico. Il prodotto è stato rilasciato dalla colonna con 10% (7 M ammoniaca in metanolo) in CH_2Cl_2 come eluente.

ESEMPIO 137I

Trans-4-((4-(fluorometil)-1-(ossetan-3-il)pirrolidin-3-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 137H per terz-butile piperazina-1-carbossilato e 3-ossetanone con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide nell'esempio 1A.

ESEMPIO 137J

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[trans-4-(fluorometil)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 137I all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.37 (m, 3H), 7.04 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.45 (m, 6H), 4.21 (d, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.08 (m, 4H), 2.72 (m, 5H), 2.31 (m, 9H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 138

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 138A

(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metile metansolfonato

Una miscela dell'esempio 37C (1.4 g), cloruro di metansolfonile (1.054 ml), trietilammina (2.99 ml), e 4-dimetilamminopiridina (0.051 g) in CH_2Cl_2 (20 ml) è stata mescolata a 0 °C per 2 ore, concentrata e cromatografata su silica gel eluendo con 30% etil acetato in esani a dare il prodotto.

ESEMPIO 138B

2-((4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metil)isoindoline-1,3-dione

Una miscela dell'esempio 138A (1.8 g) e potassio ftalimmide (2.356 g) in N,N-dimetilformammide (30 ml) è stata scaldata a 150 °C per tutta la notte, diluita con etil acetato, lavata con acqua e fisiologica, asciugata ($MgSO_4$), filtrata , concentrata e cromatografata su silica gel eluendo con 30% etil acetato in esani a dare il prodotto.

ESEMPIO 138C

(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metanammina

Una miscela dell'esempio 138B (1.4 g) e idrazina (1.548 ml) in etanolo (40 ml) è stata scaldata a 70 °C per tutta la notte, raffreddata a temperatura ambiente, ridotta in poltiglia con CH_2Cl_2 (200 ml) e il solido è stato rimosso mediante filtrazione. Il filtrato è stato concentrato e cromatografata su silica gel eluendo con 100:5:1 etil acetato/metanolo/NH_4OH a dare il prodotto.

ESEMPIO 138D

4-((4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Una miscela di 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (0.44 g), ESEMPIO 138C (0.266 g), e trietilammina (1.11 ml) in tetraidrofurano (10 ml) è stata scaldata a 70 °C per tutta la notte, diluita con etil acetato, lavata con acqua e fisiologica, asciugata ($MgSO_4$), filtrata, concentrata e cromatografata su silica gel eluendo con 50% etil acetato in esani a dare il prodotto.

ESEMPIO 138E

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 138D all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.62 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.70-3.77 (m, 4H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.14-2.20 (m, 6H), 1.76-1.84 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 139

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 139A

terz-butile 4-(4-(N-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)solfamoil)-2-nitrofenilammino)piperidina-1-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 53B sostituendo 1-acetilpiperidin-4-ammina con terz-butile estere dell'acido 4-ammino-piperidina-1-carbossilico.

ESEMPIO 139B

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(piperidin-4-ilammino)fenilsolfonil)benzammide

Ad una soluzione raffreddata (0°C) dell'esempio 139A (960 mg) in diclorometano (10 ml) è stato aggiunto a gocce acido trifluoroacetico (5 ml). La miscela è stata mescolata alla temperatura per 3 ore. Quindi, la miscela è stata concentrata sotto vuoto e il residuo è stato disciolto in diclorometano (200 ml) e lavato con $NaHCO_3$ acquoso e

fisiologica. Dopo asciugatura con Na_2SO_4, la miscela è stata filtrato, e l'evaporazione del solvente dal filtrato ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 139C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

A una soluzione dell'esempio 139B (120 mg) in tetraidrofurano (3 ml) e acido acetico (1 ml) è stato aggiunto ossetan-3-one (50.8 mg) e MP-cianoboroidruro (2.15 mmol/g, 150 mg). La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per tutta la notte. La miscela è stata filtrata. Il filtrato è stato concentrato e il residuo è stato caricato su una cartuccia di silica gel ed eluito con 5-10% 7N NH_3 in metanolo in diclorometano a dare il composto del titolo. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.54 (t, 2H), 4.43 (t, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.44 (m, 3H), 3.04 (m, 5H), 2.73 (s, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.12 (m, 11H), 1.61 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (m, 6H).

ESEMPIO 140

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 139C sostituendo ossetan-3-one con ciclobutanone. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.02 (m, 3H), 6.64 (dd, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.97 (m, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.15 (m, 15H), 1.67 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 141

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 139C sostituendo ossetan-3-one con 2,2-dimetiltetraidropiran-4-one. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.34 (m, 3H), 7.05 (m, 3H), 6.65 (m, 2H), 6.35 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.56 (d, 3H), 3.89 (m, 3H), 3.67 (m, 6H), 3.45 (m, 2H), 3.04 (m, 3H), 2.75 (m, 3H), 2.14 (m, 3H), 1.71 (m, 5H), 1.16 (s, 9H).

ESEMPIO 142

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 142A

(S)-terz-butile 1-ciclopropilpirrolidin-3-ilcarbammato

(S)-terz-butile pirrolidin-3-ilcarbammato (415 mg), (1-etossiciclopropossi)trimetilsilano (1.8 ml) e maglie molecolari (500 mg) sono stati combinati in metanolo (4.5 ml). È stato aggiunto acido acetico (1.3 ml), seguito da cianoboroidruro di sodio (420 mg). La miscela risultante è stata scaldata a riflusso per 4 ore. Il materiale non solubile è stato filtrato via e la reazione è stata resa basica a pH 14 con aggiunta di una soluzione acquosa 6M di NaOH. La soluzione è stata estratta tre volte con dietil etere, e gli estratti combinati sono stati asciugati con $MgSO_4$, filtrati e concentrati ad ottenere un olio, che è stato purificato mediante cromatografia flash, eluendo prima con 100% diclorometano, seguito da 5% metanolo/diclorometano e 10% metanolo/diclorometano.

ESEMPIO 142B

(S)-1-ciclopropilpirrolidin-3-ammina

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 142A all'esempio 1A nell'esempio 1B.

ESEMPIO 142C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 142B con 1-acetilpiperidin-4-ammina nell'esempio 53B. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.51 (m, 2H), 8.30 (m, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (br s, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.00 (m, 5H), 2.74 (m, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.78 (br s, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 1.23 (m, 1H), 0.92 (s, 6H), 0.39 (m, 4H).

ESEMPIO 143

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidrofuran-3-ilpiperidin-4-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 139C sostituendo ossetan-3-one con 3-ossotetraidrofurano. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (m, 3H), 7.05 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.29 (m, 3H), 3.73 (m, 6H), 3.09 (m, 4H), 2.76 (m, 2H), 2.05 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 144

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 144A

(R)-terz-butile 1-ciclopropilpirrolidin-3-ilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (R)-terz-butile pirrolidin-3-ilcarbammato con (S)-terz-butile pirrolidin-3-ilcarbammato nell'esempio 142A.

ESEMPIO 144B

(R)-1-ciclopropilpirrolidin-3-ammina

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 144A all'esempio 1A nell'esempio 1B.

ESEMPIO 144C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 144B con 1-acetilpiperidin-4-ammina nell'esempio 53B. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.53 (d, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.03 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.00 (m, 5H), 2.74 (m, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.74 (br s, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 1.23 (m, 1H), 0.92 (s, 6H), 0.39 (m, 4H).

ESEMPIO 145

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3S)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 145A

(S)-terz-butile (1-(tetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (R)-terz-butile pirrolidin-3-ilmetilcarbammato con terz-butile piperazina-1-carbossilato e diidro-2H-piran-4(3H)-one per 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide nell'esempio 1A.

ESEMPIO 145B

(S)-(1-(tetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)metanammina

[0669] Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 145A all'esempio 1A nell'esempio 1B.

ESEMPIO 145C

(S)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((1-(tetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)metilammino)fenilsolfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 145B con 1-acetilpiperidin-4-ammina nell'esempio 53B. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.37 (br s, 2H),7.34 (d, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 3.02 (m, 5H), 2.73 (s, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.18 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 146

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil} piperazin-1-il)-N-({4-[(3-idrossi-2,2-dimetilpropil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 120B usando 3-ammino-2,2-dimetilpropan-1-olo al posto dell'esempio 120A. ^{1}H NMR (500 MHz,

dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 8.96 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.46 - 7.56 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.10 (t, 1H), 3.29 (d, 1H), 3.24 (d, 1H), 3.07 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (d, 12H).

ESEMPIO 147

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(metilsolfonil)piperidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 147A

terz-butile (1-(metilsolfonil)piperidin-3-il)metilcarbammato

Del terz-Butile piperidin-3-ilmetilcarbammato(500 mg) è stato disciolto in diclorometano anidro (10 ml), ed è stato aggiunto cloruro di metansolfonile (0.181 ml) seguito dall'aggiunta di trietilammina (1.3 ml). La miscela di reazione è stata mescolata a temperatura ambiente per tutta la notte. Il solvente organico è stato rimosso sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia su colonna flash su silica gel eluendo con 0-70% etil acetato in esano a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 147B

(1-(metilsolfonil)piperidin-3-il)metanammina

Dell'esempio 147A (400 mg) è stato sospeso in 4N HCl in diossano (10 ml) seguito dall'aggiunta di metanolo anidro (1 ml). La soluzione trasparente è stata mescolata a temperatura ambiente per 2 ore. Il solvente organico è stato rimosso sotto vuoto. Il residuo solido è stato usato nel passaggio successivo senza altra purificazione.

ESEMPIO 147C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(metilsolfonil)piperidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Dell'esempio 53A (50 mg), dell'esempio 147B (26 mg) e trietilammina (0.088 ml) sono stati sciolti in diossano anidro (1ml) e N,N-dimetilformammide (0.2 ml). Il contenitore della reazione è stato scaldato in un reattore microonde Biotage Initiator a 130°C per 25 minuti. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante HPLC a fase inversa su una colonna C18 usando un gradiente di 20-80% acetonitrile/0.1% acido trifluoroacetico in acqua a dare il composto del titolo come sale trifluoroacetato. Il sale dell'acido trifluoroacetico è stato disciolto in diclorometano (6 ml) e lavato con 50% $NaHCO_3$ acquoso. Lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4 anidro e concentrato a dare il composto del titolo. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 148

N-[(4-{[(1-acetilpiperidin-3-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 148A

terz-butile (1-acetilpiperidin-3-il)metilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo cloruro di acetile con cloruro di metansolfonile nell'esempio 147A.

ESEMPIO 148B

1-(3-(amminometil)piperidin-1-il)etanone

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 148A all'esempio 147A nell'esempio 147B.

ESEMPIO 148C

N-[(4-{[(1-acetilpiperidin-3-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 148B all'esempio 147B nell'esempio 147C. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.96 (s, 3H), 1.80 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 1.27 (m, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 149

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(metilsolfonil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 149A

(R)-terz-butile 1-(metilsolfonil)pirrolidin-3-ilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (R)-terz-butile pirrolidin-3-ilcarbammato per terz-butile piperidin-3-ilmetilcarbammato nell'esempio 147A.

ESEMPIO 149B

(R)-1-(metilsolfonil)pirrolidin-3-ammina

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 149A all'esempio 147A nell'esempio 147B.

ESEMPIO 149C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(metilsolfonil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 149B all'esempio 147B nell'esempio 147C. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.39 (m, 3H), 3.06 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.27 (m, 8H), 1.93 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 150

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-3,3-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 150A

Etile 2-idrossi-3,3-dimetilcicloes-1-enecarbossilato

In una bottiglia da 500 ml a fondo tondo è stata aggiunta diisopropilammina (3.5 ml) in etere (200 ml). Dopo raffreddamento a -30°C, è stato aggiunto lentamente butillitio (16 ml) (1.6M in esano). Dopo mescolamento 30 minuti, la temperatura è stata raffreddata a -5 °C. È stato aggiunto 2,2-dimetilcicloesanone (3 g) lentamente. La miscela è stata scaldata fino a 0°C e mescolata per 1 ora. Dopo raffreddamento a -5 °C, sono stati aggiunti esametilfosforammide (8 ml) ed etile carbonocianidato (2.5 ml). Dopo mescolamento a -5 °C per 20 minuti, e riscaldamento a temperatura ambiente, la reazione è stata mescolata per 1 ora. La miscela è stata versata in acqua fredda, e gli strati sono stati separati. Lo stato acquoso è stato estratto con etere (3x 20 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con NH_4Cl acquoso saturo (3x 20 ml). Dopo asciugatura con Na_2SO_4, la miscela è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato. Il

prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su silica con 0-10% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 150B

Etile 3,3-dimetil-2-(trifluorometilsolfonilossi)cicloes-1-enecarbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 150A all'esempio 101A nell'esempio 101B.

ESEMPIO 150C

Etile 2-(4-clorofenil)-3,3-dimetilcicloes-1-enecarbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 150B all'esempio 101B nell'esempio 101C.

ESEMPIO 150D

(2-(4-clorofenil)-3,3-dimetilcicloes-1-enil)metanolo

In una bottiglia a fondo tondo da 200 ml è stato aggiunto dell'esempio 150C (0.97 g) e litio boroidruro (0.47 g) in etere (20 ml) a dare una sospensione. È stato aggiunto lentamente metanolo (2.2 ml). La miscela è stata portata a riflusso per tutta la notte. La reazione è stata quindi raffreddata, ed è stato aggiunto metanolo per bloccare la reazione. E' stato quindi aggiunto HCl acquoso 1N fino a pH<7, ed è stato usato etere (3x 30 ml) per estrarre il prodotto. Gli strati organici sono stati asciugati con Na_2SO_4, filtrati e concentrati. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su silica con 0-25% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 150E

2-(4-clorofenil)-3,3-dimetilcicloes-1-enecarbaldeide

In una bottiglia a fondo tondo da 100 ml è stato aggiunto dell'esempio 150D (0.3 g) e Dess-Martin Periodinano (0.6 g) in diclorometano (10 ml) a dare una sospensione. La

miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per tutta la notte. Dopo filtrazione, la miscela è stata lavata con $NaHCO_3$ acquoso saturo (2x 20 ml), asciugata con Na_2SO_4, filtrata e concentrata. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su silica con 0-25% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 150F

Metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-3,3-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 150E per 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide e l'esempio 15F con terz-butile piperazina-1-carbossilato nell'esempio 1A.

ESEMPIO 150G

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-3,3-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoic acid

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 150F all'esempio 101E nell'esempio 101F.

ESEMPIO 150H

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-3,3-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 150G all'esempio 3J e l'esempio 1F all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 2.42 (s, 2H), 2.14 (m, 6H), 1.60 (m, 6H), 1.25 (m, 3H), 0.86 (s, 6H)

ESEMPIO 151

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidin-3-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 151A

1-(1,3-difluoropropan-2-il)azetidin-3-ammina

A una soluzione di terz-butile azetidin-3-ilcarbammato (0.256 g) e 1,3-difluoropropan-2-one (0.154 g) in diclorometano (2 ml) è stato aggiunto triacetossiboroidruro di sodio (0.473 g) e la reazione è stata lasciata mescolare a temperatura ambiente. Dopo 16 ore, la reazione è stata bloccata con soluzione satura di $NaHCO_3$ (10 ml) ed estratta diclorometano (25 ml). Lo strato organico è stato asciugato e concentrato. La cromatografia su silica gel (GraceResolv 12 g) eluendo con un gradiente di 0.5% a 3.5% metanolo/diclorometano dopo trattamento con HCl (4.0M in diossano, 3 ml) e metanolo (0.5 ml) per 2 ore ha dato il composto del titolo dopo concentrazione.

ESEMPIO 151B

4-(1-(1,3-difluoropropan-2-il)azetidin-3-ilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Ad una sospensione di 4-cloro-3-nitrobenzensolfonammide (0.225 g) e 1-(1,3-difluoropropan-2-il)azetidin-3-ammina (0.193 g) in diossano (5 ml) è stata aggiunta diisopropilammina (0.832 ml). La reazione è stata sonicata e quindi scaldata a 100°C. Dopo mescolamento per tutta la notte, la reazione è stata concentrata e caricata su silica gel (GraceResolv 12 g) ed eluita con un gradiente di 0.5% a 3.5% metanolo/diclorometano a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 151C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidin-3-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 151B all'esempio 1F e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 11.54 - 11.28 (m, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.48 (d, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.64 - 4.23 (m, 6H), 3.81 (s, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.15 (s, 7H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (s, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 152

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(metilsolfonil)pirrolidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 152A

terz-butile (1-(metilsolfonil)pirrolidin-3-il)metilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo terz-butile pirrolidin-3-ilmetilcarbammato con terz-butile piperidin-3-ilmetilcarbammato nell'esempio 147A.

ESEMPIO 152B

(1-(metilsolfonil)pirrolidin-3-il)metanammina

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 152A all'esempio 147A nell'esempio 147B.

ESEMPIO 152C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(metilsolfonil)pirrolidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 152B all'esempio 147B nell'esempio 147C. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ11.60 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.65 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.41 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.17 (m, 6H), 2.00 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 153

N-[(4-{[(1-acetilpirrolidin-3-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 153A

terz-butile (1-acetilpirrolidin-3-il)metilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo terz-butile pirrolidin-3-ilmetilcarbammato con terz-butile piperidin-3-ilmetilcarbammato e cloruro di acetile con cloruro di metansolfonile nell'esempio 147A.

ESEMPIO 153B

1-(3-(amminometil)pirrolidin-1-il)etanone

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 153A all'esempio 147A nell'esempio 147B.

ESEMPIO 153C

N-[(4-{[(1-acetilpirrolidin-3-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 153B all'esempio 147B nell'esempio 147C. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (t, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 3.23 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.93 (m, 5H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 154

N-[(4-{[(3R)-1-acetilpirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 154A

(R)-terz-butile 1-acetilpirrolidin-3-ilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (R)-terz-butile pirrolidin-3-ilcarbammato con terz-butile piperidin-3-ilmetilcarbammato e cloruro di acetile con cloruro di metansolfonile nell'esempio 147A.

ESEMPIO 154B

(R)-1-(3-amminopirrolidin-1-il)etanone

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 154A all'esempio 147A nell'esempio 147B.

ESEMPIO 154C

N-[(4-{[(3R)-1-acetilpirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 154B all'esempio 147B nell'esempio 147. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.19 (m, 9H), 1.96 (m, 5H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 155

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-metossi-2,2-dimetilpropil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 120B usando 3-metossi-2,2-dimetilpropan-1-ammina al posto dell'esempio 120A. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.92 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.46 - 7.55 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.36 - 6.42 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.25 - 3.30 (m, 5H), 3.19 (s, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.96 (s, 6H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 156

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 156A

4-(((1R,3R)-3-idrossiciclopentil)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (1R,3R)-3-idrossiciclopentil)metilammina con (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 156B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 156A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.62 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.19 (dd, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.26 (t, 2H), 2.20-2.07 (m, 6H), 2.00 (m, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 1.34 (m, 1H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 157

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1S,3S)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 157A

4-(((1S,3S)-3-idrossiciclopentil)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (1S, 3S)-3-idrossiciclopentil)metilammina con (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 157B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1S,3S)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 157A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.03 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.19 (dd, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.26 (t, 2H), 2.20-2.07 (m, 6H), 2.00 (m, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 1.34 (m, 1H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 158

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1S,3R)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 158A

4-(((1S,3R)-3-idrossiciclopentil)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (1S, 3R)-3-idrossiciclopentil)metilammina con (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 158B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1S,3R)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 158A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 12.94 (s, 1H), 9.25 (d, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.27 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.47 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.27 (m, 3H), 2.19-2.10 (m, 5H), 1.98 (m, 3H), 1.85-1.66 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 159

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1R,3S)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 159A

4-(((1R,3S)-3-idrossiciclopentil)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (1R, 3S)-3-idrossiciclopentil)metilammina con (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 159B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1R,3S)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 158A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.02 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.82 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.27 (m, 3H), 2.19-2.10 (m, 5H), 1.97 (m, 3H), 1.85-1.66 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 160

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-2-ossopiperidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (S)-3-amminopiperidin-2-one con 1-acetilpiperidin-4-ammina nell'esempio 53B. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (br s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H),

6.21 (d, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.09 (br s, 4H), 2.78 (br s, 2H), 2.35-2.09 (m, 8H), 1.96 (br s, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 161

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidin-3-il}metil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 161A

terz-butile 3-((4-(N-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)solfamoil)-2-nitrofenilammino)metil)azetidine-1-carbossilato

Dell'esempio 82 (305 mg). terz-butile 3-(amminometil)azetidine-1-carbossilato (86 mg) e diisopropile ammina (0.202 ml) in diossano (3 ml) sono stati scaldati a 110°C. Dopo mescolamento per tutta la notte, la reazione è stata concentrata. La cromatografia su silica gel (Reveleris, 12 g) eluendo con un gradiente di 0.5% a 3% metanolo/diclorometano (Flusso = 36 ml/minuto) ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 161B

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-(4-(azetidin-3-ilmetilammino)-3-nitrofenilsolfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzammide

A una soluzione dell'esempio 161A (0.257 g) in diclorometano (5 ml) è stato aggiunto acido trifluoroacetico (0.211 ml), Dopo 30 minuti sono stati aggiunti altri 0.2 ml di acido trifluoroacetico. Dopo 3 ore, la reazione è stata concentrata a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 161C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidin-3-il}metil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Una soluzione dell'esempio 161B (0.118 g), triacetossiboroidruro di sodio (0.035 g) e 1,3-difluoropropan-2-one (0.012 g) sono stati mescolati insieme in diclorometano (1 ml) per tutta la notte. La reazione è stata bloccata con soluzione acquosa satura di $NaHCO_3$ (10 ml) ed estratta in diclorometano (30 ml). Lo strato organico è stato asciugato e concentrato. La cromatografia su silica gel (Reveleris 12 g) eluendo con un gradiente di 0.5% a 3.5% metanolo/diclorometano per 30 minuti (Flusso = 36 ml/min) ha dato il composto del titolo. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.47 - 11.21 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 3H), 7.33 (s, 2H), 7.04 (d, 3H), 6.67 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.43 (dt, 4H), 3.56 (t, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.12 (m, 6H), 2.74 (m, 3H), 2.17 (m, 7H), 1.95 (s, 2H), 1.39 (d, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 162

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(1-ossetan-3-ilazetidin-3-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo ossetan-3-one per 1,3-difluoropropan-2-one nell'esempio 161C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 11.51 - 11.03 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.50 (dd, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 3H), 6.67 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.39 (d, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 163

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 163A

terz-butile 4-((4-(N-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)solfamoil)-2-nitrofenilammino)metil)piperidina-1-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo terz-butile 4-(amminometil)piperidina-1-carbossilato per 1-acetilpiperidin-4-ammina nell'esempio 53B.

ESEMPIO 163B

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(piperidin-4-ilmetilammino)fenilsolfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 163A all'esempio 1A nell'esempio 1B.

ESEMPIO 163C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 163B all'esempio 161B e ossetan-3-one per 1,3-difluoropropan-2-one nell'esempio 161C. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.46 (t, 2H), 3.52 (br s, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.17 (d, 1H), 3.06

(m, 4H), 2.82 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (m, 3H), 1.72 (m, 3H), 1.38 (t, 2H), 1.28 (m, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 164

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo dell'esempio 163B con (S)-terz-butile pirrolidin-3-ilcarbammato nell'esempio 142A. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.96 (br s, 1H), 11.62 (br s, 1H), 8.50 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 3.28 (m, 3H), 3.04 (m, 5H), 2.72 (s, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.16 (m, 7H), 1.95 (s, 2H), 1.68 (m, 3H), 1.38 (t, 2H), 1.18 (m, 3H), 0.94 (s, 6H), 0.35 (m, 3H).

ESEMPIO 165

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(2-fluoroetil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 165A

4-((4-(2-fluoroetil)morfolin-2-il)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo bromuro di 2-fluoro-etile con ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 165B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(2-fluoroetil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 165A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.63, 4.51(dt, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.68 (dt, 1H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.92 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 166

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 166A

4-((4-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo bromuro di 2,2-difluoro-etile con ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 166B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 166A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.01 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.31, 6.20, 6.09 (tt, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.67 (dt, 1H), 3.49-3.30 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.84 (d, 1H), 2.82-2.75 (m, 4H), 2.69 (d, 1H), 2.33 (dt, 1H), 2.27-2.20 (m, 3H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 167

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 167A

4-((4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 173A con terz-butile piperazina-1-carbossilato e 3-ossetanone con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide nell'esempio 1A.

ESEMPIO 167B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 167A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.57 (t, 2H), 4.48 (m, 2H), 4.38 (d, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.08 (m, 4H), 2.74 (m, 4H), 2.17 (m, 6H), 1.88 (m, 6H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 168

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(2S)-4,4-difluoro-1-ossetan-3-ilpirrolidin-2-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 168A

(S)-metile 4,4-difluoropirrolidina-2-carbossilato

Del (S)-1-terz-butile 2-metile 4,4-difluoropirrolidina-1,2-dicarbossilato (0.472 g) in CH_2Cl_2 (1 ml) è stato trattato con acido trifluoroacetico (1.4 ml), mescolato a temperatura ambiente per 4 ore, e concentrato. Il prodotto è stato free-based usando una colonna MEGA BE-SCX con 1:1 CH_2Cl_2/metanolo come eluente per l'acido trifluoroacetico. Il prodotto è stato rilasciato dalla colonna con 5% (7 M ammoniaca in metanolo) in CH_2Cl_2 come eluente.

ESEMPIO 168B

(S)-metile 4,4-difluoro-1-(ossetan-3-il)pirrolidina-2-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 168A per terz-butile piperazina-1-carbossilato e 3-ossetanone con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide nell'esempio 1A.

ESEMPIO 168C

(S)-(4,4-difluoro-1-(ossetan-3-il)pirrolidin-2-il)metanolo

Dell'esempio 168B (0.180 g) in tetraidrofurano (3 ml) è stato trattato sequenzialmente con una soluzione di cloruro di calcio (0.245 g) in etanolo (3 ml) e $NaBH_4$ (0.167 g) e quindi mescolato a temperatura ambiente per 7 ore. La reazione è stata bloccata con soluzione acquosa satura di NH_4Cl ed estratto con etil acetato. Gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati ($MgSO_4$), filtrati, concentrati e cromatografati su silica gel con 50% etil acetato in esani come eluente a dare il prodotto.

ESEMPIO 168D

(S)-4-((4,4-difluoro-1-(ossetan-3-il)pirrolidin-2-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 168C con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 168E

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(2S)-4,4-difluoro-1-ossetan-3-ilpirrolidin-2-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 168D all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.49 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.54 (m, 3H), 4.43 (t, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.12 (m, 7H), 2.58 (m, 1H), 2.29 (m, 7H), 1.97 (s, 2H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 169

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(4-tetraidro-2H-piran-4-ilmorfolin-3-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 169A

terz-butile 3-((4-(N-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)solfamoil)-2-nitrofenilammino)metil)morfolin-4-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 53B sostituendo 1-acetilpiperidin-4-ammina con terz-butile 3-(amminometil)morfolin-4-carbossilato.

ESEMPIO 169B

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(morfolin-3-ilmetilammino)-3-nitrofenilsolfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 139B sostituendo l'esempio 139A con l'esempio 169A.

ESEMPIO 169C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(4-tetraidro-2H-piran-4-ilmorfolin-3-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 139C sostituendo l'esempio 139B e ossetan-3-one con l'esempio 169B e tetraidropiran-4-one, rispettivamente. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.03 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.11 (m, 6H), 2.74 (m, 4H), 2.20 (m, 6H), 1.95 (m, 3H), 1.51 (m, 7H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 170

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciclobutilmorfolin-3-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 139C sostituendo l'esempio 139B e ossetan-3-one con l'esempio 169B e ciclobutanone. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.34 (m, 3H), 7.03 (m, 4H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 3.47 (m, 3H), 3.10 (m, 6H), 2.72 (m, 6H), 2.25 (m, 8H), 1.95 (m, 4H), 1.56 (m, 3H), 1.38 (m, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 171

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(4-tetraidrofuran-3-ilmorfolin-3-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 139C sostituendo l'esempio 139B e ossetan-3-one con l'esempio 169B e 3-ossotetraidrofurano,

rispettivamente. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.68 (m, 8H), 3.05 (m, 6H), 2.85 (m, 3H), 2.73 (s, 2H), 2.25 (m, 6H), 1.91 (m, 3H), 1.37 (m, 3H), 0.95 (m, 6H).

ESEMPIO 172

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}metil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 163B per terz-butile piperazina-1-carbossilato e 1,3-difluoropropan-2-one con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide nell'esempio 1A. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.40 (br s, 1H), 8.57 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (m 1H), 6.19 (d, 1H), 4.63 (d, 2H), 4.53 (d, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.89 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.67 (m, 3H), 1.38 (t, 2H), 1.23 (m, 3H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 173

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 173A

4-((4-fluoropiperidin-4-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 126B all'esempio 1A nell'esempio 1B.

ESEMPIO 173B

4-((1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

A dell'esempio 173A (0.24 g) in metanolo (3 ml) è sono state aggiunte maglie molecolari 3Å (0.1 g), seguite in sequenza da acido acetico (0.31 ml), (1-etossiciclopropossi)trimetilsilano (0.64 ml), e cianoboroidruro di sodio (0.148 g). La reazione è stata scaldata sotto riflusso per tutta la notte. Dopo raffreddamento, la miscela di reazione è stata caricata su una colonna di silica gel. Dopo asciugatura, la colonna è stata eluita con 100:2:0.2 etil acetato/metanolo/NH_4OH a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 173C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 173B all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.48-7.49 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.32 (d, 2H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.92 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.25 (s, 4H), 2.13-2.16 (m 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H), 0.40-0.49 (m, 4H).

ESEMPIO 174

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metossibenzil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Una sospensione dell'esempio 53A (120 mg), (4-metossifenil)metanammina (31 mg) e base di Hunig (0.159 ml) in dimetilsolfossido (2 ml) è stata scaldata per 2 ore a 150 °C in un reattore microonde Biotage Initiator. La miscela di reazione è stata diluita con metanolo (2 ml) e purificata mediante HPLC a fase inversa (C8, 30% - 100% CH_3CN/acqua/0.1% acido trifluoroacetico). ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.07 (s, 1H), 9.32 (d, 1H), 9.17 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.64 - 7.68 (m,

2H), 7.44 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.97 - 7.02 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.55 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.03 - 3.09 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.10 - 2.17 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 175

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[3-(trifluorometossi)benzil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (3-trifluorometossifenil)metanammina con (4-metossifenil)metanammina nell'esempio 174. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 9.38 (t, 1H), 9.31 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.65 (ddd, 2H), 7.41 - 7.46 (m, 3H), 7.36 - 7.40 (m, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.73 (d, 2H), 3.02 - 3.08 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.22 - 2.28 (m, 2H), 2.09 - 2.16 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 176

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-metossibenzil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (3-metossifenil)metanammina con (4-metossifenil)metanammina nell'esempio 174. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 9.27 - 9.32 (m, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.64 - 7.67 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04 - 7.09 (m, 3H), 6.88 - 6.94 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.48 - 6.50 (m, 1H), 4.64 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.03 - 3.09 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.10 - 2.18 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 177

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(difluorometossi)benzil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (4-difluorometossifenil)metanammina con (4-metossifenil)metanammina nell'esempio 174. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 9.32 (d, 1H), 9.28 (t, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.64 (d, 2H), 3.03 - 3.10 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.11 - 2.17 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 178

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-diossaspiro[4.5]dec-8-ilammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 1,4-diossa-spiro[4.5]dec-8-ilammina con 1-acetilpiperidin-4-ammina nell'esempio 53B. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.78 (m, 1H), 3.07 (br s, 4H), 2.78 (br s, 2H), 2.28-2.11 (m, 6H), 2.00-1.88 (m, 4H), 1.75-1.57 (m, 4H), 1.54-1.35 (m, 4H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 179

Trans-N-[(4-{[4-(acetilammino)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 179A

terz-butile trans-4-acetamidocicloesilcarbammato

Terz-butile (trans)-4-amminocicloesilcarbammato (1.500 g) e trietilammina (2.93 ml, 2.125 g) sono stati aggiunti a diclorometano e mescolati fino a quando il terz-butile (trans)-4-amminocicloesilcarbammato si era sciolto completamente. È stato aggiunto cloruro di acetile (0.577 g) lentamente, e la soluzione è stata mescolata a temperatura ambiente per 16 ore. Il solvente è stato rimosso e il residuo ripreso in etil acetato, lavato con tampone a pH 4, lavato con fisiologica, asciugato con solfato di sodio anidro, e filtrato. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto.

ESEMPIO 179B

N-(trans-4-amminocicloesil)acetammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 179A all'esempio 1A nell'esempio 1B.

ESEMPIO 179C

Trans-N-[(4-{[4-(acetilammino)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 179B per 1-acetilpiperidin-4-ammina nell'esempio 53B. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.07 (br s, 4H), 2.75 (br s, 2H), 2.28-2.10 (m, 6H), 2.03-1.94 (m, 4H), 1.83 (d, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.55-1.24 (m, 6H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 180

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 180A

(R)-terz-butile 1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-ilcarbammato

A una soluzione di (R)-terz-butile pirrolidin-3-ilcarbammato (500 mg) e 1,1-difluoro-2-iodoetano (618 mg) in N,N-dimetilformammide (6 ml) è stato aggiunto N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (1.403 ml) e la miscela è stata mescolata a 70 °C per 72 ore. La miscela di reazione è stata concentrata e il prodotto grezzo è stato purificato su silica gel con metanolo/diclorometano.

ESEMPIO 180B

(R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-ammina

A una soluzione dell'esempio 180A (525 mg) in una miscela di diclorometano (3 ml) e metanolo (4.0 ml) è stato aggiunto cloruro di idrogeno, 4M in diossano (5.24 ml) e la reazione è stata mescolata per 1.5 ore. La reazione è stata concentrata e il materiale grezzo è stato ripreso in diclorometano e il solvente è stato fatto evaporare, e quindi ripreso in etere e il solvente fatto evaporare e quindi asciugato sotto vuoto spinto.

ESEMPIO 180C

(R)-4-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-ilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 180B con (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 180D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 180C all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500 MHz, piridin- d_5) δ 13.02 (m, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.55

(d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.64 - 7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.04 - 6.29 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.83 - 2.95 (m, 4H), 2.74 - 2.82 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.09 - 2.30 (m, 8H), 1.97 (s, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 181

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 181 A

(S)-terz-butile 1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-ilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 1-fluoro-2-iodoetano con 1,1-difluoro-2-iodoetano e (S)-terz-butile pirrolidin-3-ilcarbammato con (R)-terz-butile pirrolidin-3-ilcarbammato nell'esempio 180A.

ESEMPIO 181B

(S)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-ammina

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 181A all'esempio 180A nell'esempio 180B.

ESEMPIO 181C

(S)-4-(1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-ilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 181B con (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 181D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 181C all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500 MHz, piridin- d_5) δ 13.00 (m, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.63 - 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.51 (t, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 2.66 - 2.79 (m, 6H), 2.39 (q, 1H), 2.20 - 2.29 (m, 3H), 2.15 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 182

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 182A

(S)-terz-butile 1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-ilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (S)-terz-butile pirrolidin-3-ilcarbammato con (R)-terz-butile pirrolidin-3-ilcarbammato nell'esempio 180A.

ESEMPIO 182B

(S)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-ammina

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 182A all'esempio 180A nell'esempio 180B.

ESEMPIO 182C

(S)-4-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-ilammino)-3-nitrobenzensolfonammide Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 182B per (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 182D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 182C all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500 MHz, piridin- d_5) δ 13.02 (m, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.64 - 7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.04 - 6.29 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.83 - 2.95 (m, 4H), 2.74 - 2.82 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.09 - 2.30 (m, 8H), 1.97 (s, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 183

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 183A

(R)-terz-butile 1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-ilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 1-fluoro-2-iodoetano con 1,1-difluoro-2-iodoetano nell'esempio 180A.

ESEMPIO 183B

(R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-ammina

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 183A all'esempio 180A nell'esempio 180B.

ESEMPIO 183C

(R)-4-(1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-ilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 183B per (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 183D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 183C all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500 MHz, piridin- d_5) δ 13.00 (m, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.63 - 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.50 (t, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 2.66 - 2.79 (m, 6H), 2.39 (q, 1H), 2.19 - 2.28 (m, 3H), 2.14 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 184

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metossi}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 184A

(S)-terz-butile 3-((2-nitro-4-solfamoilfenossi)metil)pirrolidina-1-carbossilato

A una soluzione di (S)-terz-butile 3-(idrossimetil)pirrolidina-1-carbossilato (0.300 g) in tetraidrofurano (5 ml) è stato aggiunto idruro di sodio (0.238 g). Dopo mescolamento

per 15 minuti, 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (0.295 g) è stato aggiunto e la reazione è stata mescolata a temperatura ambiente. Dopo 1 ora, la reazione è stata divisa tra acqua (25 ml) e diclorometano (50 ml) e la reazione bloccata con 1N HCl acquoso (5.96 ml). Lo strato organico è stato separato, asciugato con solfato di magnesio, filtrato e concentrato. La cromatografia su silica gel (Reveleris 12 g) eluendo con un gradiente di 0.2% a 2% metanolo/diclorometano per 30 minuti (flusso = 36 m/minuto) ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 184B

(S)-3-nitro-4-((1-(ossetan-3-il)pirrolidin-3-il)metossi)benzensolfonammide

A del (S)-terz-butile 3-((2-nitro-4-solfamoilfenossi)metil)pirrolidina-1-carbossilato (0.433 g) è stato aggiunto cloruro di idrogeno (4.0M in diossano, 1.0 ml). Dopo mescolamento per 1 ora, la reazione è stata concentrata e divisa tra diclorometano (50 ml) e soluzione acquosa satura di $NaHCO_3$ (50 ml). Lo strato acquoso è stato separato e concentrato. Il residuo è stato triturato con metanolo (100 ml), filtrato e concentrato e trattato con cianoboroidride di sodio (0.068 g) e ciclobutanone (0.078 g) e mescolato per tutta la notte. La reazione è stata divisa tra diclorometano (50 ml) e acqua (25 ml) e $NaHCO_3$ acquoso saturo (10 ml). Lo strato organico è stato asciugato con solfato di magnesio, filtrato e concentrato a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 184C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metossi}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 184B all'esempio 1F e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1G ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 11.45 - 11.01 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.98 (dd, 2H), 7.60 - 7.43 (m, 3H), 7.33 (t, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.74 - 6.59 (m, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.49 (td, 2H),

4.33 (s, 1H), 4.13 (dd, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.44 (dd, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.74 (d, 6H), 2.19 (d, 6H), 1.98 (d, 2H), 1.74 - 1.52 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 185

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-idrossibenzil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (4-idrossifenil)metanammina con (4-metossifenil)metanammina nell'esempio 174. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 11.67 (bs, 1H), 9.32 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.65 - 7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.37 - 7.41 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.54 (d, 2H), 3.02 - 3.09 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.22 - 2.29 (m, 2H), 2.10 - 2.17 (m, 4H), 1.97 (d, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 186

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-idrossibenzil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (3-idrossifenil)metanammina con (4-metossifenil)metanammina nell'esempio 174. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 11.67 (bs, 1H), 9.27 - 9.32 (m, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.66 (t, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.64 (d, 2H), 3.02 - 3.09 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.22 - 2.28 (m, 2H), 2.09 - 2.16 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 187

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[3-(difluorometossi)benzil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (3-difluorometossifenil)metanammina con (4-metossifenil)metanammina nell'esempio 174. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 9.34 (t, 1H), 9.30 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.66 (ddd, 2H), 7.40 - 7.45 (m, 3H), 7.36 (t, 1H), 7.27 - 7.30 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.69 (d, 2H), 3.02 - 3.08 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.09 - 2.16 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 188

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[cis-3-morfolin-4-ilciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 188A

Cis-metile 3-morfolinociclopentanecarbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo metile 3-ossociclopentanecarbossilato con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide e morfolina con terz-butile piperazina-1-carbossilato nell'esempio 1A.

ESEMPIO 188B

Cis-3-morfolinociclopentil)metanolo

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 188A all'esempio 101C nell'esempio 101D.

ESEMPIO 188C

4-((Cis-3-morfolinociclopentil)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 188B con (1,4-diossan-2-il)metanolo nell'esempio 12A.

ESEMPIO 188D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[cis-3-morfolin-4-ilciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 188C all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.57 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.03 (m, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.19 (m, 6H), 2.03 (m, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)

ESEMPIO 189

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(metilsolfonil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 189A

Terz-butile estere dell'acido trans-(4-Metansolfonilammino-cicloesil)-carbammico

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo cloruro di metansolfonile con cloruro di acetile nell'esempio 179A.

ESEMPIO 189B

Trans-N-(4-Amminocicloesil)-metansolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 189A all'esempio 1A nell'esempio 1B.

ESEMPIO 189C

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(metilsolfonil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 189B per 1-acetilpiperidin-4-ammina nell'esempio 53B. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.07 (br s, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.75 (br s, 2H), 2.28-2.10 (m, 6H), 2.05-1.90 (m, 6H), 1.55-1.32 (m, 6H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 190

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 190A

4-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilammino)-3-(trifluorometilsolfonil)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 17A sostituendo (tetraidropiran-4-il)metilammina con 4-ammino-1-ciclopropilpiperidina.

ESEMPIO 190B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 1G sostituendo l'esempio 1E e l'esempio 1F con l'esempio 3J e l'esempio 190A, rispettivamente. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (m, 2H), 6.38 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.13 (m, 5H), 2.73 (m, 5H), 2.22 (m, 6H), 1.92 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.41 (m, 5H), 0.94 (s, 6H), 0.41 (m, 4H).

ESEMPIO 191

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 191 A

3-nitro-4-(piperidin-4-ilmetossi)benzensolfonammide

A una soluzione di terz-butile 4-(idrossimetil)piperidina-1-carbossilato (0.300 g) in tetraidrofurano (5 ml) è stato aggiunto idruro di sodio (0.223 g). Dopo mescolamento per 15 minuti, è stata aggiunta 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (0.276 g) e la reazione mescolata a temperatura ambiente. Dopo 1 ora la reazione è stata divisa tra acqua (25 ml) e diclorometano (50 ml) e la reazione è stata bloccata con HCl acquoso 1N (5.57 ml). Lo strato organico è stato separato, asciugato con solfato di magnesio, filtrato e concentrato. Un trattamento con HCl (4.0M in diossano, 2 ml) e metanolo (2 ml) per 1 ora, seguito da concentrazione, triturazione con diclorometano e filtrazione ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 191B

3-nitro-4-((1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il)metossi)benzensolfonammide

Ad una sospensione di 3-nitro-4-(piperidin-4-ilmetossi)benzensolfonammide (0.100 g) e ciclobutanone (0.030 g) in metanolo (1 ml) è stato aggiunto cianoboroidruro di sodio (0.027 g). Dopo mescolamento per tutta la notte, la reazione è stata bloccata con

$NaHCO_3$ saturo (5 ml) ed estratta in diclorometano (2 x 10 ml). Lo strato organico è stato asciugato con solfato di magnesio, filtrato e concentrato a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 191C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 191B all'esempio 1F e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1G ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 11.46 - 10.46 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.61 - 7.41 (m, 3H), 7.35 (d, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.67 - 4.40 (m, 4H), 4.08 (d, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.78 (s, 4H), 2.19 (m, 6H), 1.96 (s, 4H), 1.79 (m, 4H), 1.39 (s, 4H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 192

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 192A

4-((4-fluoro-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Una miscela dell'esempio 173A (0.4 g), diidro-2H-piran-4(3H)-one (0.179 g), cianoboroidruro di sodio (0.112 g), e acido acetico (0.5 ml) in tetraidrofurano (3 ml) è stata mescolata per tutta la notte. I solventi sono stati rimossi a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato con cromatografia su colonna flash su silica gel eluendo con 100:5:0.5 etil acetato/metanolo/NH_4OH a dare il prodotto desiderato.

ESEMPIO 192B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 192A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.34-7.37 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.34 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.34 (d, 2H), 3.93 (dd, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.76 (s, 4H), 2.09-2.22 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.52-1.27 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 193

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-tetraidrofuran-3-ilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 193A

4-((4-fluoro-1-(tetraidrofuran-3-il)piperidin-4-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo diidrofuran-3(2H)-one con diidro-2H-piran-4(3H)-one nell'esempio 192A.

ESEMPIO 193B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-tetraidrofuran-3-ilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 193A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H),

7.99-8.00 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.34-7.35 (m, 3H), 7.05 (d2H), 6.66 (dd, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.34 (d, 2H), 3.76-3.83 (m, 3H), 3.62-3.65 (m, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.79 (s, 4H), 2.24 (s, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.84-1.99 (m, 8H), 1.52-1.27 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 194

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-fluoro-1-(metilsolfonil)piperidin-4-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 194A

4-((4-fluoro-1-(metilsolfonil)piperidin-4-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Una miscela dell'esempio 173A (0.4 g), cloruro di metansolfonile (0.113 g), e trietilammina (0.64 ml) in diclorometano (5 ml) è stata mescolata per tutta la notte. La miscela di reazione è stata caricata su una colonna di silica gel ed eluita con 100:1 etil acetato:metanolo a dare il prodotto pulito.

ESEMPIO 194B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-fluoro-1-(metilsolfonil)piperidin-4-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 194A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38-6.39 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.40 (d, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.96-3.01 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.25-2.34 (m, 4H), 2.13-2.16 (m, 6H), 2.01-2.07 (m, 2H0, 1.99 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 195

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3R)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 195A

(R)-terz-butile 3-((4-(N-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)solfamoil)-2-nitrofenilammino)metil)pirrolidina-1-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (R)-terz-butile 3-(amminometil)pirrolidina-1-carbossilato per 1-acetilpiperidin-4-ammina nell'esempio 53B.

ESEMPIO 195B

(S)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(pirrolidin-3-ilmetilammino)fenilsolfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 195A all'esempio 1A nell'esempio 1B.

ESEMPIO 195C

(R)-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((1-(ossetan-3-il)pirrolidin-3-il)metilammino)fenilsolfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 195B con terz-butile piperazina-1-carbossilato e ossetan-3-one con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide nell'esempio 1A. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) 11.67 (s, 1H), 8.81 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.30 (m,

2H), 3.06 (m, 4H), 2.74 (m, 3H), 2.56 (m, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.18 (m, 5H), 1.95 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 196

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-idrossicicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 196A

Trans-4-(4-(terz-butildimetilsililossi)cicloesil)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 12A sostituendo (1,4-diossan-2-il)metanolo con trans-(4-(terz-butildimetilsililossi)cicloesil)metanolo (fatto secondo le procedure in WO 2008/124878).

ESEMPIO 196B

Trans-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-(4-(((1r,4r)-4-(terz-butildimetilsililossi)cicloesil)metossi)-3-nitrofenilsolfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 1G usando l'esempio 196A al posto dell'esempio 1F e l'esempio 3J al posto dell'esempio 1E.

ESEMPIO 196C

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-idrossicicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Dell'esempio 196B (150 mg) in diclorometano (5 ml) e metanolo (2 ml) è stato trattato con 10% HCl acquoso (3 ml) per 1 ora e concentrato. Il residuo è stato purificato

mediante HPLC a fase inversa su una colonna C18 usando un gradiente di 40-60% acetonitrile in 0.1% acido trifluoroacetico acqua a dare il composto del titolo come sale trifluoroacetato. Il sale dell'acido trifluoroacetico è stato disciolto in diclorometano (30 ml) e lavato con 50% $NaHCO_3$ acquoso. Lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4 anidro, filtrato e concentrato a dare il composto del titolo. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.95 - 8.08 (m, 2H), 7.47 - 7.55 (m, 3H), 7.32 - 7.40 (m, 3H), 7.01 - 7.07 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 3.96 - 4.06 (m, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.84 (s, 2H), 2.05 - 2.39 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.46 - 1.93 (m, 5H), 1.39 (t, 2H), 0.98 - 1.29 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)

ESEMPIO 197

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[3-(dimetilammino)propossi]benzil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 197A

3-(4-(amminometil)fenossi)-N,N-dimetilpropan-1-ammina

4-(3-(Dimetilammino)propossi)benzonitrile (300 mg) in metanolo (20 ml) è stato trattato con nickel Raney (wet, 1.5 g) under H_2 (30 psi) per 4 ora. Il materiale insolubile è stato filtrato via e il filtrato è stato concentrato a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 197B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[3-(dimetilammino)propossi]benzil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 120B usando l'esempio 197A al posto dell'esempio 120A. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.56 (s, 1H), 8.80 (t, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.52 - 7.61 (m, 2H), 7.41 - 7.47

(m, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 5H), 7.03 - 7.08 (m, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.31 (dd, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.99 (t, 2H), 2.90 - 3.05 (m, 7H), 2.72 (s, 2H), 2.61 (s, 6H), 2.09 - 2.24 (m, 6H), 1.89 - 2.04 (m, 5H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)

ESEMPIO 198

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(2-morfolin-4-iletossi)benzil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 198A

(4-(2-morfolinoetossi)fenil)metanammina

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 197A usando 4-(2-morfolinoetossi)benzonitrile al posto di 4-(3-(dimetilammino)propossi)benzonitrile.

ESEMPIO 198B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(2-morfolin-4-iletossi)benzil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 120B usando l'esempio 198A al posto dell'esempio 120A. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 9.00 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.46 - 7.54 (m, 3H), 7.27 - 7.36 (m, 4H), 7.01 - 7.07 (m, 2H), 6.89 - 6.95 (m, 3H), 6.66 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.56 (d, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.54 - 3.61 (m, 4H), 3.06 (s, 4H), 2.71 - 2.78 (m, 4H), 2.07 - 2.24 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 199

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(*E*)-4-idrossi-1-adamantil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 199A

4-[((*E*)-4-Idrossi-adamantan-1-ilmetil)-ammino]-3-nitro-benzensolfonammide

4-Fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (0.5 g) e 5-(amminometil)adamantan-2-olo (0.6 g) in tetraidrofurano (10 ml) sono stati trattati con trietilammina (1 ml) per tutta la notte. La miscela di reazione è stata concentrata e il residuo è stato purificato mediante HPLC a fase inversa, eluendo 40-60% acetonitrile in 0.1 acido trifluoroacetico acqua a dare due isomeri, che sono stati temporaneamente assegnati come esempio 199A ed esempio 199B, rispettivamente.

ESEMPIO 199B

4-[((*Z*)-4-Idrossi-adamantan-1-ilmetil)-ammino]-3-nitro-benzensolfonammide

4-Fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (0.5 g) e 5-(amminometil)adamantan-2-olo (0.6 g) in tetraidrofurano (10 ml) sono stati trattati con trietilammina (1 ml) per tutta la notte. La miscela di reazione è stata concentrata e il residuo è stato purificato mediante HPLC a fase inversa, eluendo 40-60% acetonitrile in 0.1 acido trifluoroacetico acqua a dare due isomeri, che sono stati temporaneamente assegnati come esempio 199A ed esempio 199B, rispettivamente.

ESEMPIO 199C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(*E*)-4-idrossi-1-adamantil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 199A al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.50 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.46 - 7.54 (m, 3H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.01 - 7.06 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.02 - 3.16 (m, 6H), 2.75 (s, 2H), 2.17

(d, 6H), 2.04 (d, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.76 - 1.88 (m, 3H), 1.49 - 1.61 (m, 6H), 1.38 (t, 2H), 1.29 (d, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 200

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(*Z*)-4-idrossi-1-adamantil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 199B al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.51 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.46 - 7.55 (m, 3H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.01 - 7.06 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.08 (d, 6H), 2.75 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.79 - 1.99 (m, 7H), 1.55 - 1.69 (m, 4H), 1.49 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.22 (d, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 201

N-({4-[(1S,4S)-biciclo [2.2.1]ept-5-en-2-ilmetossi]-3-nitrofenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 201 A

4-((1S,4S)-biciclo[2.2.1]ept-5-en-2-ilmetossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 12A sostituendo (1,4-diossan-2-il)metanolo con (1S,4S)-biciclo[2.2.1]ept-5-en-2-ilmetanolo.

ESEMPIO 201B

N-({4-[(1S,4S)-biciclo [2.2.1]ept-5-en-2-ilmetossi]-3-nitrofenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 201A al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.95 - 8.10 (m, 2H), 7.47 - 7.58 (m, 3H), 7.30 - 7.45 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.92 - 6.23 (m, 3H), 3.65 - 4.39 (m, 3H), 3.00 - 3.22 (m, 4H), 2.76 - 2.98 (m, 4H), 2.28 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.71 - 1.91 (m, 1H), 1.33 - 1.47 (m, 3H), 1.20 - 1.32 (m, 2H), 0.92 (s, 6H), 0.50 - 0.66 (m, 1H).

ESEMPIO 202

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metil-5-ossopirrolidin-3-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Dell'esempio 82 (140 mg) è stato sciolto in diossano (3.0 ml), e sono stati aggiunti 4-ammino-1-metilpirrolidin-2-one idrocloruro (30 mg) e trietilammina (0.100 ml). La miscela di reazione è stata scaldata a 110°C per 40 ore. La reazione è stata concentrata e il materiale grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa usando una colonna C18, 250 x 50 mm, 10µ, ed eluendo con un gradiente di 20-100% CH_3CN vs. 0.1% acido trifluoroacetico in acqua, dando il prodotto come sale trifluoroacetato. Il sale è stato sciolto in diclorometano (6 ml) e lavato con 50% $NaHCO_3$ acquoso. Lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4 anidro e concentrato a dare il composto del titolo. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.37 (br d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.38 (dd, 1H), 3.08 (br m, 4H), 2.82 (dd, 1H), 2.75 (s, 5H), 2.43 (dd, 1H), 2.21 (br m, 4H), 2.16 (br t, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 203

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-diidrossibiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 203A

4-(((1R,4R,5R,6S)-5,6-diidrossibiciclo[2.2.1]eptan-2-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

A una soluzione dell'esempio 201A (340 mg) in tetraidrofurano (10 ml) e acqua (1 ml) è stato aggiunto N-metilmorfolina N-ossido (184 mg) e OsO_4 (2.5% in 2-metil-2-propanolo) (1.05 ml). La miscela di reazione è stata mescolata per tutta la notte e purificata mediante HPLC a fase inversa a fornire due isomeri, che sono stati temporaneamente assegnati come esempio 203A ed esempio 203B, rispettivamente.

ESEMPIO 203B

4-(((1R,4R,5S,6R)-5,6-diidrossibiciclo[2.2.1]eptan-2-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

A una soluzione dell'esempio 201A (340 mg) in tetraidrofurano (10 ml) e acqua (1 ml) è stato aggiunto N-metilmorfolina N-ossido (184 mg) e OsO_4 (2.5% in 2-metil-2-propanolo) (1.05 ml). La miscela di reazione è stata mescolata per tutta la notte e purificata mediante HPLC a fase inversa a fornire due isomeri, che sono stati temporaneamente assegnati come esempio 203A ed esempio 203B, rispettivamente.

ESEMPIO 203C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-diidrossibiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 203A al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97 - 8.07 (m, 2H), 7.48 - 7.55 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 2H), 7.02 - 7.07 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.58 (dd, 2H), 4.07 - 4.19 (m, 2H), 3.82 (t, 1H), 3.51 (t, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.09 - 2.34

(m, 8H), 2.04 - 2.09 (m, 2H), 1.93 - 2.01 (m, 3H), 1.62 - 1.77 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.11 (d, 1H), 0.92 (s, 6H), 0.67 - 0.76 (m, 1H).

ESEMPIO 204

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1R,4R,5S,6R)-5,6-diidrossibiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 203B al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 - 8.07 (m, 2H), 7.49 - 7.54 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.32 - 7.36 (m, 2H), 7.02 - 7.07 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.58 (dd, 2H), 4.13 (dd, 2H), 3.82 (t, 1H), 3.51 (t, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.09 - 2.35 (m, 8H), 2.07 (s, 2H), 1.93 - 2.02 (m, 3H), 1.61 - 1.80 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.11 (d, 1H), 0.92 (s, 6H), 0.66 - 0.78 (m, 1H).

ESEMPIO 205

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3-ossocicloesil)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 205A

Metile 1,4-diossaspiro[4.5]decano-7-carbossilato

A una soluzione di trimetilsililtrifluorometansolfonato (0.034 ml) in diclorometano asciutto (5 ml) è stato aggiunto 1,2-bis(trimetilsilossi)etano (4.55 ml) seguito da metile 3-ossocicloesancarbossilato (2.9 g). La miscela di reazione è stata mescolata per 3 ore a -78 °C. La miscela di reazione è stata bloccata con piridina asciutta (0.5 ml), versata in $NaHCO_3$ acquoso saturo, ed estratto con etere. Lo strato di etere è stato asciugato con Na_2CO_3/Na_2SO_4. La miscela di reazione è stata concentrata e purificato mediante

cromatografia flash su silica con 5 a 30% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 205B

1,4-diossaspiro[4.5]decan-7-ilmetanolo

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 205A all'esempio 101C nell'esempio 101D.

ESEMPIO 205C

3-nitro-4-((3-ossocicloesil)metossi)benzensolfonammide

In una bottiglia a fondo tondo da 250 ml è stato aggiunto idruro di sodio (0.5 g) in tetraidrofurano (10 ml) e quando 1,4-diossaspiro[4.5]decan-7-ilmetanolo (0.5 g) è stato aggiunto. Dopo la miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per 20 minuti, è stata aggiunta 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (0.65 g). La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per tutta la notte. E' stata aggiunta acqua (20 ml) lentamente. Lo stato acquoso è stato estratto con diclorometano (3x 20 ml). Gli strati organici sono stati asciugati con Na_2SO_4. Dopo filtrazione, e concentrazione del filtrato, il residuo è stato purificato mediante cromatografia a fase inversa, eluendo con 30-60% acetonitrile in acqua con 0.1% acido trifluoroacetico.

ESEMPIO 205D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3-ossocicloesil)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 205C all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.04 (d,

2H), 6.64 (dd, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.07 (d, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.20 (m, 8H), 1.96 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 206

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloesa-1,3-dien-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 206A

2-cloro-5,5-dimetilcicloesa-1,3-dienecarbaldeide

In una bottiglia a fondo tondo da 250 ml è stata aggiunta N,N-dimetilformammide (3.5 ml) in diclorometano (30 ml), e la miscela è stata raffreddata a -10 °C. Tricloruro di fosforile (4 ml) è stato aggiunto a gocce, e la soluzione è stata scaldata fino a temperatura ambiente. E' stato quindi aggiunto lentamente 4,4-Dimetilcicloes-2-enone (5.5 ml), e la miscela è stata scaldata a riflusso per tutta la notte. La miscela di reazione è stata raffreddata e bloccata con una soluzione a 0°C di sodio acetato (25 g in 50 ml acqua). Lo stato acquoso è stato estratto con dietil etere (200 ml x3). Gli strati organici sono stati asciugati con Na_2SO_4, filtrati e concentrati a dare il prodotto.

ESEMPIO 206B

2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloesa-1,3-dienecarbaldeide

In una bottiglia a fondo tondo da 1 litro sono stati aggiunti dell'esempio 206A (6.8 g), acido 4-clorofenilboronico (6.5 g), e palladio (II) acetato (0.2 g) in acqua (100 ml) a dare una sospensione. Sono stati aggiunti carbonato di potassio (15 g) e bromuro di tetrabutilammonio (10 g). Dopo degassatura, la miscela è stata mescolata a 45°C per 4 ore. Dopo raffreddamento e filtrazione attraverso silica gel in un imbuto, è stato usato dietil etere (4x 200ml) per estrarre il prodotto. Gli strati organici sono stati asciugati con Na_2SO_4, e filtrati. Il filtrato è stato concentrato e purificato mediante cromatografia flash su silica con 0-10% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 206C

Metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloesa-1,3-dienil)metil)piperazin-1-il)benzoato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 206B con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide e l'esempio 15F con terz-butile piperazina-1-carbossilato nell'esempio 1A.

ESEMPIO 206D

Acido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloesa-1,3-dienil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 206C all'esempio 101E nell'esempio 101F.

ESEMPIO 206E

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloesa-1,3-dien-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 206D all'esempio 3J e l'esempio 1F all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.61 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.12 (d, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.74 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.88 (s, 2H), 2.24 (m, 6H), 1.61 (m, 2H), 1.26 (m, 3H), 1.00 (s, 6H).

ESEMPIO 207

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 207A

(R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-ammina

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (R)-terz-butile pirrolidin-3-ilcarbammato con terz-butile azetidin-3-ilcarbammato nell'esempio 151A.

ESEMPIO 207B

(R)-4-(1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-ilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 207A all'esempio 151A nell'esempio 151B.

ESEMPIO 207C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 207B all'esempio 1F e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.52 - 11.24 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.06 (t, 3H), 6.67 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.70 (d, 2H), 4.54 (d, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.11 - 2.87 (m, 7H), 2.74 (dd, 4H), 2.35 - 2.13 (m, 7H), 1.95 (s, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.39 (d, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 208

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 208A

2-((4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi)-5-iodo-3-(trifluorometil)piridina

Una miscela dell'esempio 37C (0.537 g), 5-iodo-3-(trifluorometil)piridin-2-olo (1.156 g), e trifenilfosfina (1.574 g) in tetraidrofurano (20 ml) è stata raffreddata a 0 °C. A questa soluzione è stato aggiunto (E)-di-terz-butile diazene-1,2-dicarbossilato (0.921 g). La miscela di reazione è stata mescolata per tutta la notte. Il solvente è stato rimosso, e il residuo è stato purificato con cromatografia su colonna flash su silica gel eluendo con 4:1 esani/etil acetato a dare il prodotto desiderato.

ESEMPIO 208B

6-((4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi)-5-(trifluorometil)piridin-3-solfonammide

Dell'esempio 207A (1.3 g) in tetraidrofurano (10 ml) è stato raffreddato a -42 ° C con un bagno freddo di CH_3CN/ghiaccio secco. A questa soluzione è stato aggiunto 2.0 M cloruro di isopropilmagnesio (1.6 ml) a gocce per 5 minuti. La miscela di reazione è stata mescolata per 30 minuti a -42 °C, quindi lasciata scaldare a 0°C per 10 minuti. La miscela di reazione è stata raffreddata di nuovo a -42°C, ed è stato fatto gorgogliare attraverso di essa SO_2 per 10 minuti. La miscela di reazione è stata mescolata per altri 30 minuti. A questa soluzione è stato dicloruro di solforile (0.433 g). Scaldando a temperatura ambiente, è stato aggiunto NH_4OH concentrato (10 ml) e la miscela di reazione è stata mescolata per altre 2 ore. La miscela di reazione è stata divisa tra acqua ed etil acetato. Lo stato acquoso è stato estratto con altro etil acetato tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con $MgSO_4$, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato su colonna cromatografica flash su silica gel eluendo con 3:1 esani/ etil acetato a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 208C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 208B all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.61 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.56 (d, 2H), 3.75-3.79 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.32-2.37 (m, 2H), 2.16(s, 2H), 1.97-1.99 (m, 2H), 1.79-1.86 (m, 4H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 209

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3S)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 209A

(S)-terz-butile (1-(ossetan-3-il)pirrolidin-3-il)metilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (R)-terz-butile pirrolidin-3-ilmetilcarbammato con terz-butile piperazina-1-carbossilato e 3-ossetanone con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide nell'esempio 1A.

ESEMPIO 209B

(S)-(1-(ossetan-3-il)pirrolidin-3-il)metanammina

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 209A con (S)-1-terz-butile 2-metile 4,4-difluoropirrolidina-1,2-dicarbossilato nell'esempio 168A.

ESEMPIO 209C

(S)-3-nitro-4-((1-(ossetan-3-il)pirrolidin-3-il)metilammino)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide con 4-cloro-3-nitrobenzensolfonammide e l'esempio 209B con 4-metilpiperazin-1-ammina diidrocloruro nell'esempio 6A.

ESEMPIO 209D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[3-nitro-4-({[(3S)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 209C all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.30 (d, 1H), 9.02 (t, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.67 (dd, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.82 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.67 (t, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.24 (t, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.75 (m, 3H), 2.57 (dd, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.36 (t, 1H), 2.26 (s, 2H), 2.18 (m, 5H), 1.93 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 210

Trans-N-({5-cloro-6-[(4-metossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 210A

(4-metossicicloesil)metanolo

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo acido 4-metossicicloesancarbossilico con 1-terz-butile 4-etile 4-fluoropiperidina-1,4-dicarbossilato nell'esempio 126A.

ESEMPIO 210B

Trans- 5 -cloro- 6- ((4-metossicicloesil)metossi)piridin- 3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 210A con tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo e l'esempio 40A per 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 24A.

ESEMPIO 210C

Trans-N-({5-cloro-6-[(4-metossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 210C all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.49-7.54 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (dd, J 1H), 6.39 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.20 (d, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.06-3.09 (m, 4H), 2.15-2.37 (m, 4H), 1.96-2.03 (m, 4H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.40 (t, 2H), 1.04-1.13 (m, 4H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 211

Cis-N-({5-cloro-6-[(4-metossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 211 A

Cis-5-cloro-6-((4-metossicicloesil)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato isolato come sottoprodotto nella sintesi dell'esempio 210B.

ESEMPIO 211B

Cis-N-({5-cloro-6-[(4-metossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 211A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.49-7.54 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.06 (s, 4H), 2.15-2.37 (m, 4H), 1.96 (s, 2H), 1.80-1.84 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 2H), 1.34-1.44 (m, 6H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 212

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 212A

(S)-terz-butile 1-(ossetan-3-il)pirrolidin-3-ilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (S)-terz-butile pirrolidin-3-ilcarbammato con terz-butile piperazina-1-carbossilato e 3-ossetanone con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide nell'esempio 1A.

ESEMPIO 212B

(S)-1-(ossetan-3-il)pirrolidin-3-ammina

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 212A per (S)-1-terz-butile 2-metile 4,4-difluoropirrolidina-1,2-dicarbossilato nell'esempio 168A.

ESEMPIO 212C

(S)-3-nitro-4-(1-(ossetan-3-il)pirrolidin-3-ilammino)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide con 4-cloro-3-nitrobenzensolfonammide e l'esempio 212B con 4-metilpiperazin-1-ammina diidrocloruro nell'esempio 6A.

ESEMPIO 212D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 212C all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.03 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.67 (m, 4H), 4.09 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.62 (dd, 1H), 2.28 (m, 4H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 213

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({4-[2-(2-metossietossi)etil]morfolin-2-il}metil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 213A

4-((4-(2-(2-metossietossi)etil)morfolin-2-il)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo bromuro di 2-(2'-metossietossi)etile con ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 213B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({4-[2-(2-metossietossi)etil]morfolin-2-il}metil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 213A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 12.98 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H),3.72 (dd, 1H), 3.67-3.61 (m, 4H), 3.51 (t, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.95 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 2.30-2.05 (m, 8H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 214

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(cianometil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 214A

4-((4-(cianometil)morfolin-2-il)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 2-bromoacetonitrile con ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 214B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(cianometil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 214A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.01 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.93 (m, 1H),3.87 (d, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.65 (dt, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.87 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.60 (d, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.38 (t, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 215

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 215A

4-((4-(2-(dimetilammino)acetil)morfolin-2-il)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 2-dimetilamminocloruro di acetile idrocloruro con ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 215B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 215A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.87 (bs, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H),3.60-3.40 (m, 3H),3.32 (dd, 1H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.23 (s, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 216

Acido (2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]metil}morfolin-4-il) acetico

ESEMPIO 216A

terz-butile 2-(2-((2-nitro-4-solfamoilfenilammino)metil)morfolino)acetato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo terz-butile 2-bromoacetato con ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 216B

terz-butile 2-(2-((4-(N-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)solfamoil)-2-nitrofenilammino)metil)morfolino)acetato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 216A all'esempio 130C nell'esempio 130D.

ESEMPIO 216C

Acido (2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]metil}morfolin-4-il) acetico

Il composto del titolo è stato preparato trattando l'esempio 216B con 50% acido trifluoroacetico in diclorometano. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 12.97 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.47 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H),3.91 (d, 1H), 3.79 (dt, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.13 (d, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.88 (d, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.57 (dt, 1H), 2.43 (t, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 217

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[4-(ossetan-3-il)morfolin-2-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 217A

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 134A con terz-butile piperazina-1-carbossilato e 3-ossetanone con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide nell'esempio 1A.

ESEMPIO 217B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[4-(ossetan-3-il)morfolin-2-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 217A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.64 (m, 4H), 3.93 (m, 1H),3.89 (d, 1H), 3.68 (dt, 1H), 3.53-3.35 (m, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.72 (d, 1H), 2.44 (d, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.85 (t, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 218

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino }-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 218A

4-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 134A all'esempio 173A nell'esempio 173B.

ESEMPIO 218B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 218A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.88 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.84-3.81 (m,

1H),3.59 (dt, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.93 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.34 (dt, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.21 (t, 1H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.45-0.39 (m, 4H).

ESEMPIO 219

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-(metilsolfonil)-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 219A

5-(metiltio)-6-((tetraidro-2H-piran-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Una miscela dell'esempio 36B (0.1 g) e metantiolato di sodio (0.04 g) in N,N-dimetilformammide (2 ml) è stata scaldata a 80°C per tutta la notte. Dopo raffreddamento, la miscela di reazione è stata divisa tra acqua ed etil acetato. Lo strato organico è stato separato, e lo stato acquoso è stato estratto con altro etil acetato tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con $MgSO_4$, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato su colonna cromatografica flash su silica gel usando 10-50% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 219B

5-(metilsolfonil)-6-((tetraidro-2H-piran-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Una miscela dell'esempio 219A (0.15 g) e 75% acido meta-cloroperossibenzoico (0.217 g) in cloroformio (4 ml) è stata mescolata a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata mescolata per tutta la notte. La miscela di reazione è stata quindi divisa tra etil acetato e acqua. Lo strato organico è stato separato, e lo stato acquoso è stato estratto con altro etil acetato tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con $MgSO_4$, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato su colonna cromatografica flash su silica gel usando 10-50% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 219C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-(metilsolfonil)-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 219B all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.49-7.50 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.36 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.13 (s, 4H), 2.95 (s, 2H), 2.36-2.38 (m, 2H), 2.03-2.16 (m, 4H), 1.97 (s, 3H), 1.66-1.69 (m, 2H), 1.38-1.402 (m, 4H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 220

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 220A

4-((4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi)-3-(trifluorometilsolfonil)benzensolfonammide

A una soluzione dell'esempio 37C (0.500 g) in tetraidrofurano (5 ml) è stato aggiunto idruro di sodio (0.596 g). Altro tetraidrofurano (25 ml) è stato aggiunto e la miscela è stata mescolata per 30 minuti, quindi è stata aggiunta 4-fluoro-3-(trifluorometilsolfonil)benzensolfonammide (1.145 g) in forma di soluzione in tetraidrofurano (5 ml). Dopo mescolamento per 2 ore, la miscela di reazione è stata divisa tra 1N HCl acquoso (50 ml) e diclorometano (200 ml). Lo strato organico è stato asciugato con solfato di magnesio, filtrato e concentrato. Il solido risultante è stato cromatografato su silica gel (Reveleris 80g) eluendo con un gradiente di 0.5% a 7.5% metanolo/diclorometano per 30 minuti (flusso = 40 ml/min) a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 220B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 220A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 - 8.22 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (d, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.42 (d, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.10 (s, 6H), 2.15 (s, 6H), 2.02 - 1.74 (m, 6H), 1.40 (s, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 221

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metiltetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 221 A

4-((4-metiltetraidro-2H-piran-4-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (4-metiltetraidro-2H-piran-4-il)metanolo con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 221B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metiltetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 221A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04-8.06 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.63-3.67 (m, 2H), 3.53-3.58 (m, 2H), 3.09

(s, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.27 (s, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.30-1.34 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 222

etile 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)piperazina-1-carbossilato

ESEMPIO 222A

etile 4-(2-nitro-4-solfamoilfenil)piperazina-1-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo etile piperazina-1-carbossilato per 1-(tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 222B

etile 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)piperazina-1-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 222A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.52 (br. s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.29 (m, 2H), 4.07 (q, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.17 (d, 2H), 3.00 (m, 8H), 2.73 (s, 2H), 2.18 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.20 (t, 3H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 223

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 223A

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 4-(piperidin-4-il)morfolina con 1-(tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 223B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 223A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.53 (br. s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.29 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.47 (m, 4H), 2.32 (m, 1H), 2.18 (m, 6H), 1.96 (m, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.44 (m, 4H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 224

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-1-(ossetan-3-il)pirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 224A

(R)-terz-butile 1-(ossetan-3-il)pirrolidin-3-ilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (R)-terz-butile pirrolidin-3-ilcarbammato per terz-butile piperazina-1-carbossilato e 3-ossetanone con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide nell'esempio 1A.

ESEMPIO 224B

(R)-1-(ossetan-3-il)pirrolidin-3-ammina

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 224A con (S)-1-terz-butile 2-metile 4,4-difluoropirrolidina-l,2-dicarbossilato nell'esempio 168A.

ESEMPIO 224C

(R)-3-nitro-4-(1-(ossetan-3-il)pirrolidin-3-ilammino)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide con 4-cloro-3-nitrobenzensolfonammide e l'esempio 224B con 4-metilpiperazin-1-ammina diidrocloruro nell'esempio 6A.

ESEMPIO 224D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-1-(ossetan-3-il)pirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 224C all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400 MHz, piridina-d_5) δ 13.03 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.67 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.28 (m, 4H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 225

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ammino}-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 225A

(R)-4-(1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-ilammino)-3-(trifluorometilsolfonil)benzensolfonammide

All'esempio 207A (0.217 g) e 4-fluoro-3-(trifluorometilsolfonil)benzensolfonammide (0.281 g) in tetraidrofurano (5 ml) è stata aggiunta diisopropiletilammina (0.559 ml) e la reazione è stata lasciata mescolare a temperatura ambiente per 1 ora ed è stata quindi scaldata a 50°C per 1 ora. La reazione è stata concentrata, il residuo è stato caricato su silica gel (Reveleris 40 g) ed eluito con un gradiente di 0.75% metanolo/diclorometano a 7.5% metanolo/diclorometano a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 225B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ammino}-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 225A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.52 - 11.23 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.10 - 6.97 (m, 4H), 6.67 (d, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.60 (dd, 4H), 4.20 (s, 1H), 3.11 - 2.63 (m, 12H), 2.19 (d, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.40 (d, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 226

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-isopropilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 226A

terz-butile 4-(4-(N-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)solfamoil)-2-nitrofenilammino)piperidina-1-carbossilato

A una soluzione dell'esempio 82 (800 mg) e terz-butile 4-amminopiperidina-1-carbossilato (203 mg) in diossano (10 ml) è stata aggiunta base di Hunig(1 ml). La miscela è stata mescolata a 120°C per tutta la notte. La miscela è stata diluita con etil acetato (200 ml) e lavata con acqua, fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Dopo filtrazione ed evaporazione del solvente, il residuo è stato caricato su una cartuccia di silica gel ed eluito con 3% metanolo in diclorometano a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 226B

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(piperidin-4-ilammino)fenilsolfonil)benzammide

A una soluzione dell'esempio 226A (902 mg) in diclorometano (10 ml) è stato aggiunto acido trifluoroacetico (5 ml). La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela è stata concentrata sotto vuoto e co-concentrata con diclorometano due volte a dare il prodotto grezzo che è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione

ESEMPIO 226C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-isopropilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

A una soluzione dell'esempio 226B (79 mg) in tetraidrofurano (3 ml) e acido acetico (1 ml) è stato aggiunto acetone (54 mg) e MP-cianoboroidruro (150 mg, 2.25mmol/g). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata filtrata. Il filtrato è stato concentrato e il residuo è stato caricato su una cartuccia di silica gel ed eluito con 5 a 10% 7N NH_3 in metanolo in diclorometano a fornire il composto del titolo. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 12.09 (s, 1 H), 8.34 (m, 1 H), 7.93 (m, 2 H), 7.66 (m, 4 H), 7.35 (d, 2 H), 7.06 (d, 2 H), 6.89 (m, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 6.59 (dd, 1 H), 6.50 (d, 1 H),

3.11 (m, 6 H), 2.73 (m, 4 H), 2.26 (m, 9 H), 1.97 (s, 3 H), 1.40 (t, 2 H), 1.23 (s, 8 H), 0.94 (s, 6 H).

ESEMPIO 227

N-({4-[(1-terz-butilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 227A

1-terz-butilpiperidin-4-ammina

A una soluzione di 1-terz-butilpiperidin-4-one (5.0 g) in metanolo (100 ml) e acqua (10 ml) è stato aggiunto formato di ammonio (20.3 g) e 0.5 g di Pd/C (10%). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il residuo è stato diluito con etil acetato (500 ml) e lavato con acqua e fisiologica. Dopo asciugatura con Na_2SO_4 e filtrazione, il solvente è stato fatto evaporare sotto vuoto a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 227B

4-(1-terz-butilpiperidin-4-ilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Ad una miscela di 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (2.2 g) e dell'esempio 227A (1.56 g) in tetraidrofurano (20 ml) è stata aggiunta base di Hunig (6 ml). La miscela è stata mescolata per 3 giorni. La miscela è stata diluita con etil acetato (300 ml) e acqua (100 ml) e mescolata fino a quando il solido spariva dalla soluzione. Gli strati sono stati separati e la fase organica è stata lavata con acqua e fisiologica, asciugata con Na_2SO_4, e filtrata. Gli estratti acquosi combinati sono stati estratti di nuovo con etil acetato e le fasi organiche combinate sono state asciugate con Na_2SO_4. Dopo filtrazione, il solvente è stato fatto evaporare a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 227C

N-({4-[(1-terz-butilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 227B all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.51 (s, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.04 (m, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.72 (m, 1 H), 7.56 (dd, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.34 (m, 3 H), 7.05 (d, 2 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.62 (dd, 1 H), 6.28 (m, 1 H), 3.04 (m, 6 H), 2.73 (s, 3 H), 2.25 (m, 9 H), 1.95 (s, 2 H), 1.68 (m, 2 H), 1.32 (m, 9 H), 0.93 (s, 6 H).

ESEMPIO 228

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(2-metossietil)piperidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 228A

terz-butile 3-((2-nitro-4-solfamoilfenilammino)metil)piperidina-l-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo *terz*-butile 3-(amminometil)piperidina-1-carbossilato per (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 228B

3-nitro-4-(piperidin-3-ilmetilammino)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 228A all'esempio 113A nell'esempio 134A.

ESEMPIO 228C

4-((1-(2-metossietil)piperidin-3-il)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 228B all'esempio 134A e bromuro di 2-metossietile con ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 228D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-illmetillpiperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(2-metossietil)piperidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 228C all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5, 90 °C) δ 12.40 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 (m, 2H),7.95 (bs, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.65-3.50 (m, 5H),3.20 (s, 3H), 3.04 (m, 5H), 2.81 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.24 (m, 7H), 2.06 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.42 (t, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.95 (s, 6H).

ESEMPIO 229

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(cianometil)piperidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 229A

4-((1-(cianometil)piperidin-3-il)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 228B all'esempio 134A e 2-bromoacetonitrile per ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 229B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(cianometil)piperidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 229A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.08 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.51 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.43 (d, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.04 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.71-2.65 (m, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.07-0.99 (m, 1H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 230

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metossi]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 230A

4-((4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metossi)-3-(trifluorometilsolfonil)benzensolfonammide

A una soluzione di (4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metanolo (0.315 g) in tetraidrofurano (5 ml) è stato aggiunto idruro di sodio (0.342 g). Dopo mescolamento per 15 minuti, è stata aggiunta 4-fluoro-3-(trifluorometilsolfonil)benzensolfonammide (0.658 g) in forma di soluzione in tetraidrofurano (2 ml) seguita da altro tetraidrofurano (5 ml). Dopo mescolamento per 1 ora, la reazione è stata versata in diclorometano (50 ml) e acqua (25 ml) e il pH dello strato d'acqua è stato portato a 8. Lo strato organico è stato asciugato con solfato di magnesio, filtrato e concentrato. L'olio risultante è stato cromatografato su silica gel (Reveleris 40 g) eluendo con un gradiente di 1.0% a 10% 7N NH_3 in metanolo/diclorometano per 20 minuti quindi mantenendo 10% 7N NH_3 in metanolo/diclorometano per 5 minuti (flusso = 30 ml/min) a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 230B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metossi]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 230A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.63 - 11.57 (m, 1H), 8.40 - 8.36 (m, 1H), 8.28 - 8.17 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.50 - 7.32 (m, 5H), 7.05 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.68 - 6.61 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.55 - 4.40 (m, 2H), 3.06 (s, 8H), 2.79 (s, 4H), 2.06 (d, 13H), 1.39 (s, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 231

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ammino}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 231 A

(R)-5-cloro-6-(1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-ilammino)piridin-3-solfonammide

All'esempio 207A (0.051 g) e all'esempio 40A (0.049 g) in diossano (5 ml) è stata aggiunta diisopropiletilammina (0.131 ml) e la reazione è stata scaldata a 75°C per 1 ora quindi a 85°C per 2 giorni. La reazione è stata concentrata, caricata su silica gel (Reveleris 12 g) ed eluita con un gradiente di 0.75% metanolo/diclorometano a 7.5% metanolo/diclorometano a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 231B

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-l-(l,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ammino}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 231A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 11.44 - 11.11 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (dd, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.42 (dd,

1H), 6.16 (s, 1H), 4.77 - 4.39 (m, 5H), 3.19 - 2.63 (m, 11H), 2.19 (s, 7H), 1.91 (d, 3H), 1.38 (s, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 232

terz-butil4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]piperazina-1-carbossilato

ESEMPIO 232A

terz-butile 4-nitrosopiperazina-1-carbossilato

In una bottiglia a fondo tondo da 500 ml, 6N HCl acquoso (30 ml) è stato raffreddato a -10 °C, e del terz-butile piperazina-1-carbossilato (10 g) è stato aggiunto. A del nitrito di sodio (4.5 g) sciolto in 35 ml è stata aggiunta acqua lentamente. E' stato usato NaOH (10 g in 20 ml acqua) per neutralizzare la soluzione. E' stato usato diclorometano (3x 50 ml) per estrarre il prodotto. Dopo asciugatura con Na_7SO_4 e filtrazione, la soluzione è stata concentrata. Il prodotto grezzo è stato aggiunto a una colonna di silica gel (Analogix, SF65-400 g,) e purificato eluendo con 0-30% etil acetato in esano.

ESEMPIO 232B

terz-butile 4-amminopiperazina-1-carbossilato

In una bottiglia da 100 ml a fondo tondo è stato aggiunto dell'esempio 232A (0.15 g) e zinco (1 g) in acqua/metanolo (1:1, 10 ml) a dare una sospensione. La miscela è stata raffreddata a 0°C. È stato aggiunto lentamente HCl acquoso 12N (2 ml), e la miscela è stata mescolata a 0 °C per 30 minuti. E' stata usata una soluzione acquosa 2N di NaOH per portare la miscela a pH basico. La miscela è stata filtrata, ed estratta con etere (3x 30 ml). Dopo asciugatura con Na_2SO_4, filtrazione, e concentrazione, il prodotto grezzo è stato aggiunto a una colonna di silica gel (Analogix, SF15-12g,) e purificato eluendo con 0-25% etil acetato in esano.

ESEMPIO 232C

terz-butile 4-(2-nitro-4-solfamoilfenilammino)piperazina-1-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 232B con 1-(tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 232D

terz-butil4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]piperazina-1-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 232C all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.47 (br. s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.61 (dd, 1H), 6.27 (m, 2H), 2.99 (m, 5H), 2.76 (m, 6H), 2.19 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.41 (m, 11H), 1.24 (m, 4H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 233

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-(pentafluoro-lambda~6~-solfanil)-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 233A

pentafluoruro di 2-(5-bromo-2-nitrofenil)zolfo

[0881] A una soluzione di pentafluoruro di 3-bromofenilzolfo (2.18 g) in H_2SO_4 concentrato (5 ml) è stato aggiunto KNO_3 (780 mg). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata diluita con dietil etere (100 ml) e lavata con acqua e

fisiologica. Dopo asciugatura con Na_2SO_4 e filtrazione, il solvente è stato fatto evaporare sotto vuoto a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 233B

pentafluoruro 2-(5-bromo-2-amminofenil)zolfo

Dell'esempio 233A (6.4g) e tetraidrofurano (300 ml) sono stati aggiunti a Ra-Ni, (12.80 g) in una bottiglia a pressione da 50 ml e la miscela mescolata per 2 ore a 30 psi e temperatura ambiente. La miscela è stata filtrata attraverso una membrana di nylon e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 233C

4-bromo-2-pentafluorosolfanil-N-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)anilina

A una soluzione dell'esempio 233B (4.4 g) in metanolo (50 ml) sono stati aggiunti tetraidro-2H-piran-4-carbaldeide (1.68 g) e decaborano (1.1 g). La miscela è stata mescolata e monitorata mediante cromatografia a strato sottile. Altro tetraidro-2H-piran-4-carbaldeide (500 mg) è stato aggiunto alla miscela in mescolamento per portare la reazione a completezza. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto e sono stati aggiunti etil acetato (500 ml) e fisiologica (200 ml). La fase organica è stata asciugata con Na_2SO_4. Filtrazione ed evaporazione del solvente e cromatografia flash (20% etil acetato in esano) hanno dato il composto del titolo.

ESEMPIO 233D

4-tioacetossi-2-pentafluorosolfanil-N-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)anilina

A una soluzione dell'esempio 233C (456 mg) e potassio etanotioato (197 mg) in diossano (4 ml) è stato aggiunto tris(dibenzilideneacetone)dipalladio(0) (27 mg) e xantfos (33 mg) seguiti da N,N-diisopropiletilammina (0.5 ml). La miscela è stata epurata con argon, sigillata e mescolata sotto irraggiamento a microonde per 60 minuti a 120°C. La miscela è stata sciolta in etil acetato (300 ml) e acqua (100 ml). La fase

organica è stata lavata con fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Filtrazione ed evaporazione del solvente seguiti da cromatografia flash (20% etil acetato in esano) hanno dato il composto del titolo.

ESEMPIO 233E

3-pentafluorosolfanil-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenilsolfonammide

E' stata aggiunta della N-clorosuccinimide (527 mg) ad una miscela di 2N HCl acquoso (1.5 ml) e acetonitrile (12 ml) e quindi raffreddata a 0°C. Una soluzione dell'esempio 233D (386 mg) in acetonitrile (3 ml) è stata aggiunta alla miscela che è stata quindi mescolata a 0°C per 2 ore, e poi diluita con etil acetato (300 ml) e lavata con fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Dopo filtrazione ed evaporazione del solvente, il residuo è stato disciolto in alcol isopropilico (20 ml) e raffreddato a 0°C con mescolamento. Quindi, è stato aggiunto alla miscela idrossido d'ammonio (conc. 10 ml). Dopo mescolamento per 2 ore, la miscela è stata concentrata sotto vuoto e il residuo è stato aggiunto a etil acetato (400 ml) e acqua (150 ml). Lo strato organico è stato lavato con fisiologica e asciugato con Na_2SO_4. Dopo filtrazione ed evaporazione del solvente, il residuo è stato purificato mediante colonna flash (20% etil acetato in diclorometano) a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 233F

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-(pentafluoro-lambda~6~-solfanil)-4-[(tetraidro-2H-piran-4-lilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 233E all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.71 (s, 1 H), 11.33 (m, 1 H), 8.12 (m, 2 H), 7.72 (d, 1 H), 7.54 (m, 3 H), 7.33 (m, 2 H), 7.02 (m, 3 H), 6.67 (m, 2 H), 6.42 (m, 1 H), 6.16 (d, 1 H), 3.82 (m, 2 H), 3.21 (m, 4 H), 3.05 (m, 4 H), 2.73 (s, 2 H), 2.21 (m, 8 H), 1.97 (m, 3 H), 1.29 (m, 4 H), 0.92 (s, 6 H).

ESEMPIO 234

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metossitetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 234A

4-viniltetraidro-2H-piran-4-olo

Del diidro-2H-piran-4(3H)-one (8.01 g) in etil etere anidro (50 ml) è stato trattato con bromuro di vinilmagnesio 1.0 M (104 ml) per 20 minuti a 0°C. La miscela di reazione è stata mescolata a temperatura ambiente per tutta la notte. La reazione è stata bloccata con NH_4Cl saturo, e lo strato organico è stato separato. Lo stato acquoso è stato estratto con altro etile etere tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato su colonna cromatografica flash su silica gel usando 20% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 234B

4-metossi-4-viniltetraidro-2H-pirano

A una soluzione dell'esempio 234A (9.4 g) in tetraidrofurano (150 ml) è stato aggiunto 60 % idruro di sodio (5.28 g) a 0°C a porzioni. Una volta completata l'aggiunta, la soluzione è stata scaldata a riflusso per tre ore. Dopo raffreddamento, a questa sospensione è stato aggiunto dimetil solfato (8.41 ml) lentamente. La soluzione è stata scaldata a riflusso per tutta la notte, raffreddata a temperatura ambiente, e idrolizzata con NH_4Cl acquoso saturo freddo. Dopo estrazione con dietil etere più volte, gli strati organici combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con $MgSO_4$, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash su silica gel usando 1-10% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 234C

4-metossitetraidro-2H-piran-4-carbaldeide

Dell'esempio 234B (4.3 g) in tetraidrofurano (200 ml) e acqua (67 ml) è stato trattato con 4% tetrossido di osmio in acqua (9.24 ml). A questa soluzione è stato aggiunto periodato di potassio (13.91 g) a porzioni per 2 ore. La soluzione è stata mescolata per tutta la notte a temperatura ambiente. È stata aggiunta acqua alla miscela seguita da estrazioni ripetute con dietil etere. Gli strati organici sono stati asciugati con $MgSO_4$, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato su colonna cromatografica flash su silica gel usando 5-20% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 234D

(4-metossitetraidro-2H-piran-4-il)metanolo

Dell'esempio 234C (1.8 g) in 2-propanolo (28 ml) e acqua (7 ml) è stato raffreddato a 0 °C. A questa soluzione è stato aggiunto boroidruro di sodio (0.709 g). La soluzione è stata mescolata e lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 3 ore. La reazione è stata bloccata con acetone, e mescolata per ancora 1 ora. Il liquido chiarificato è stato separato dal solido mediante decantazione. Altro etil acetato è stato usato per lavare il solido, e la miscela è stata decantata. Le soluzioni organiche combinate sono state concentrate. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su silica gel eluendo 1:1 etil acetato: esano a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 234E

4-((4-metossitetraidro-2H-piran-4-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 234D con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 234F

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metossitetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 234E all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04-8.07 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.65-3.67 (m, 2H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.10 (s, 4H), 2.86 (s, 2H), 2.30 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.61-1.74 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 235

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 235A

(R)-*terz*-butile 3-(2-nitro-4-solfamoilfenossi)pirrolidina-1-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (R)-*terz*-butile 3-idrossipirrolidina-1-carbossilato con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 235B

(R)-*terz*-butile 3-(4-(N-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)solfamoil)-2-nitrofenossi)pirrolidina-1-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 235A all'esempio 1F nell'esempio 1G.

ESEMPIO 235C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

A una soluzione dell'esempio 235B (0.230 g) in diclorometano (3 ml) è stato aggiunto acido trifluoroacetico (0.377 ml). Dopo mescolamento per 4 ore, la reazione è stata concentrata quindi sciolta in diclorometano (3 ml) e trattata con 1,3-difluoropropan-2-one (0.028 g) seguito da triacetossiboroidruro di sodio (0.078 g). Dopo mescolamento per 4 ore, la reazione è stata bloccata con l'aggiunta di $NaHCO_3$ acquoso saturo e diclorometano (5 ml). La reazione è stata diluita con diclorometano (250 ml) ed è stato aggiunto $NaHCO_3$ acquoso saturo (100 ml). Lo strato organico è stato separato, lavato con fisiologica (100 ml), asciugato con solfato di magnesio, filtrato e concentrato. La trituration con acetonitrile ha dato il composto del titolo. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.52 (d, 3H), 7.35 (d, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.75 - 6.60 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.17 - 5.06 (m, 1H), 4.60 (d, 4H), 2.98 (d, 12H), 2.37 - 2.02 (m, 6H), 1.96 (s, 3H), 1.39 (s, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 236

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 236A

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(piperazin-1-ilammino)fenilsolfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 232D all'esempio 1A nell'esempio 1B.

ESEMPIO 236B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 236A con terz-butile piperazina-1-carbossilato e ossetan-3-one per 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide nell'esempio 1A. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (br. s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.88 (m, 4H), 2.74 (m, 4H), 2.09 (m, 11H), 1.38 (t, 2H), 0.91 (s, 6H).

ESEMPIO 237

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[4-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 236A con terz-butile piperazina-1-carbossilato e diidro-2H-piran-4(3H)-one con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide nell'esempio 1A. ^{1}H NMR (400 MHz, piridina-d_5) δ 13.05 (br. s, 1H), 9.27 (d, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.91 (m, 5H), 2.76 (s, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.39 (m, 7H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 238

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3R)-tetraidrofuran-3-ilammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 238A

(R)-3-nitro-4-(tetraidrofuran-3-ilammino)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (R)-tetraidrofuran-3-ammina con 4-metilpiperazin-1-ammina diidrocloruro nell'esempio 6A.

ESEMPIO 238B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3R)-tetraidrofuran-3-ilammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 238A all'esempio 1F e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.97 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.04 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.18 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 239

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4,4-difluorocicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 239A

terz-butile (4,4-difluorocicloesil)metilcarbammato

Terz-butile (4-ossocicloesil)metilcarbammato (5 g) e trifluoruro di dietilamminozolfo (7.45 g) sono stati mescolati in diclorometano (100 ml) per 24 ore. La miscela è stata bloccata con pH 7 tampone (100 ml), e versato in etere (400 ml). La soluzione risultante è stata separata, e lo strato organico è stato lavato due volte con acqua, e una volta con fisiologica, e quindi concentrata a dare il prodotto grezzo e sottoprodotto fluoroolefina in un rapporto 3:2. Il materiale grezzo è stato ripreso in tetraidrofurano (70 ml) e acqua (30 ml), e sono stati aggiunti N-metilmorfolin-N-ossido (1.75 g), e OsO_4

(soluzione 2.5 peso % in t-butanolo), e la miscela è stata mescolata per 24 ore. E' stato quindi aggiunto $Na_2S_2O_3$ (10 g), e la miscela è stata mescolata per 30 minuti. La miscela è stata quindi diluita con etere (300 ml), e la soluzione risultante è stata separata, e mescolata due volte con acqua, e una volta con fisiologica, e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel usando 5-10% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 239B

(4,4-difluorocicloesil)metanammina

Una soluzione dell'esempio 239A (3 g) in diclorometano (35 ml), acido trifluoroacetico (15 ml), e trietilsilano (1 ml) è stata mescolata per 2 ore. La soluzione è stata concentrata, quindi concentrata da toluene e lasciata sotto vuoto spinto per 24 ore. Il semi-solido è stato ripreso in etere/esano e filtrato a fornire il composto del titolo come suo sale dell'acido trifluoroacetico.

ESEMPIO 239C

4-((4,4-difluorocicloesil)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 239B con (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 239D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4,4-difluorocicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 239C all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 11.61 (br s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.32 (s, 1H),

6.21 (s, 1H), 3.37 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.18 (m, 4H), 1.97 (m, 4H), 1.81 (m, 4H), 1.38 (m, 2H), 1.20 (m, 4H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 240

N-(4-[(1-terz-butilpiperidin-4-il)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 240A

4-(1-terz-butilpiperidin-4-ilammino)-3-(trifluorometilsolfonil)benzensolfonammide

Ad una miscela di 4-fluoro-3-(trifluorometilsolfonil)benzensolfonammide (307 mg) e l'esempio 227A (156 mg) in tetraidrofurano (4 ml) è stata aggiunta base di Hunig (1 ml). La miscela è stata mescolata per 3 giorni. La miscela è stata diluita con etil acetato (300 ml) e acqua (100 ml) e mescolata fino a quando il solido spariva dalla soluzione. Gli strati sono stati separati e la fase organica è stata lavata con acqua, fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Dopo filtrazione, gli estratti acquosi combinati sono stati estratti di nuovo con etil acetato e la fase organica combinata è stata asciugata con Na_2SO_4. Dopo filtrazione, il solvente è stato fatto evaporare a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 240B

N-(4-[(1-terz-butilpiperidin-4-il)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 240A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.53 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.86 (m, 1 H), 7.55 (d, 2 H), 7.44 (d, 1 H), 7.33 (m, 3 H), 7.05 (d, 2 H), 6.92 (m, 1 H), 6.62 (dd, 1 H), 6.43 (m, 1 H), 6.29 (d, 2 H), 3.79 (m, 1 H), 3.05 (m, 6 H), 2.73 (s, 3 H), 2.19 (m, 8 H), 1.96 (s, 3 H), 1.27 (m, 12 H), 0.92 (s, 6 H).

ESEMPIO 241

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-({[4-(ossetan-3-il)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 241 A

terz-butile 2-((4-solfamoil-2-(trifluorometilsolfonil)fenilammino)metil)morfolin-4-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo terz-butile 2-(amminometil)morfolin-4-carbossilato con (tetraidropiran-4-il)metilammina e 4-fluoro-3-(trifluorometilsolfonil)benzensolfonammide per 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 1F.

ESEMPIO 241B

terz-butile 2-((4-(N-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)solfamoil)-2-(trifluorometilsolfonil)fenilammino)metil)morfolin-4-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 241A all'esempio 1F e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1G.

ESEMPIO 241 C

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(morfolin-2-ilmetilammino)-3-(trifluorometilsolfonil)fenilsolfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 241B all'esempio 1A nell'esempio 1B.

ESEMPIO 241D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-({[4-(ossetan-3-il)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 241C con terz-butile piperazina-1-carbossilato e ossetan-3-one con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide nell'esempio 1A. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.54 (t, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (br s, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.56 (d, 1H), 2.21 (br s, 4H), 2.15 (t, 2H), 1.94 (m, 3H), 1.76 (t, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 242

N-[(5-cloro-6-{[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metil]ammino}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 242A

5-cloro-6-((4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metilammino)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 40A con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 138D.

ESEMPIO 242B

N-[(5-cloro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metil]ammino}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 242A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 8.41 (d, 1H),

8.07 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.03-7.05 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.69-3.71 (m, 3H), 3.48-3.53 (m, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.14-2.20 (m, 6H),1.96 (s, 2H), 1.65-1.76 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 243

N-(5-cloro-6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)ammino]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 243A

5-cloro-6-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilammino)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 40A con 4-cloro-3-nitrobenzensolfonammide, 1-ciclopropilpiperidin-4-ammina con 4-metilpiperazin-1-ammina diidrocloruro e base di Hunig con N^1,N^1,N^2,N^2-tetrametiletano-1,2-diammina nell'esempio 6A.

ESEMPIO 243B

N-(5-cloro-6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)ammino]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-l-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 243A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.97 (br d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.03 (br m, 6H), 2.73 (s, 2H), 2.42 (br m, 2H), 2.18 (br m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.80 (m, 3H), 1.62 (m , 2H), 1.38 (t, 2H), 0.91 (s, 6H), 0.47 (m, 2H), 0.40 (br m, 2H).

ESEMPIO 244

N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 244A

(S)-terz-butile 2-((3-cloro-5-solfamoilpiridin-2-ilossi)metil)morfolin-4-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (S)-terz-butile 2-(idrossimetil)-morfolin-4-carbossilato con tetraidro-2H-piran-4-il-metanolo e l'esempio 40A con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 24A.

ESEMPIO 244B

(S)-5-cloro-6-(morfolin-2-ilmetossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 244A all'esempio 113A nell'esempio 134A.

ESEMPIO 244C

(S)-5-cloro-6-((4-(cianometil)morfolin-2-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 244B all'esempio 134A e 2-bromoacetonitrile per ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 244D

N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 244C all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 12.99 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.55 (dd, 1H),4.43 (dd, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.76

(s, 2H), 3.63 (dt, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.91 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.58 (d, 1H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 245

N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil(piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 245A

(S)-5-cloro-6-((4-(2-(dimetilammino)acetil)morfolin-2-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 244B all'esempio 134A e 2-(dimetilammino)cloruro di acetile idrocloruro con ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 245B

N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 245A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (t, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.85-4.46 (m, 3H),4.45-3.87 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.37 (dd, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.86 (t, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.27 (m, 8H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 246

N-[(5-cloro-6-{[(2R)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 246A

(R)-terz-butile 2-((3-cloro-5-solfamoilpiridin-2-ilossi)metil)morfolin-4-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (R)-terz-butile 2-(idrossimetil)-morfolin-4-carbossilato con tetraidro-2H-piran-4-il-metanolo e l'esempio 40A con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 24A.

ESEMPIO 246B

(R)-5-cloro-6-(morfolin-2-ilmetossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 246A all'esempio 113A nell'esempio 134A.

ESEMPIO 246C

(R)-5-cloro-6-((4-(cianometil)morfolin-2-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 246B all'esempio 134A e 2-bromoacetonitrile per ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 246D

N-[(5-cloro-6-{[(2R)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metilpiperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 246C all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 12.99 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.55 (dd, 1H),4.43 (dd, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.63 (dt, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.91 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.58 (d, 1H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 247

N-[(5-cloro-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 247A

(R)-5-cloro-6-((4-(2-(dimetilammino)acetil)morfolin-2-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 246B all'esempio 134A e 2-(dimetilammino)cloruro di acetile idrocloruro con ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 247B

N-[(5-cloro-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 247A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (t, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.85-4.46 (m, 3H),4.45-3.87 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.37 (dd, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.86 (t, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.27 (m, 8H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 248

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-fluoro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 248A

5-bromo-3-fluoro-2-((4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi)piridina

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 5-bromo-2,3-difluoropiridina con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide e l'esempio 37C con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 248B

terz-butile 5-fluoro-6-((4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi)piridin-3-ilcarbammato

Dell'esempio 248A (0.308 g), terz-butile carbammato (0.141 g), acetato di palladio(II) (0.011 g), Xantfos (0.043 g) e carbonato di cesio (0.489 g) sono stati combinati con diossano (5.0 ml) in un contenitore da 20-ml munito di barra magnetica. Il contenitore è stato irrorato con azoto, tappato e mescolato a 100°C per tutta la notte. Sono stati aggiunti altro acetato di palladio(II) (0.011 g), Xantfos (0.043 g) e terz-butile carbammato (0.141 g) e il riscaldamento è stato continuato a 100°C per 8 ore. La miscela di reazione raffreddata è stata diluita con etil acetato, lavata con acqua e fisiologica, asciugata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata. Il concentrato è stato cromatografato su silica gel con 7-25% etil acetato in esani come eluente.

ESEMPIO 248C

Cloruro di 5-fluoro-6-((4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi)piridin-3-solfonile

Del cloruro di tionile (1.563 ml) è stato aggiunto a gocce sotto raffreddamento con ghiaccio per 20 minuti a acqua (9 ml). La miscela è stata mescolata per 12 ore a dare una soluzione contenente SO_2. Separatamente, è stato aggiunto dell'esempio 248B (0.295 g) ad una miscela di 1,4-diossano (3.2 ml) e HCl concentrato (8 ml) a 0°C. Dopo mescolamento per 15 minuti, una soluzione di nitrito di sodio (0.065 g) in acqua (2 ml) è stata aggiunta a gocce e è stato continuato il mescolamento a 0°C per 3 ore. Sono stati aggiunti cloruro di rame(I) (0.042 g) e poi la soluzione di materiale diazotizzato preparata fresca alla soluzione preparata precedentemente contenente SO_2. La soluzione risultante è stata mescolata per 30 minuti e quindi estratta con etil acetato (2 x 125 ml). Gli estratti combinati sono stati asciugati ($MgSO_4$), filtrati e concentrati. Il

concentrato è stato cromatografato su silica gel con 5% etil acetato in esani come eluente.

ESEMPIO 248D

5-fluoro-6-((4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Dell'esempio 248C (0.08 g) in isopropanolo (2 ml) a 0°C è stato trattato con idrossido d'ammonio (1.697 ml), mescolato per tutta la notte e quindi concentrato ad asciugatura. Il solido ottenuto è stato impastato in acqua, filtrato, sciacquato con acqua e asciugato sotto vuoto spinto a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 248E

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-fluoro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 248D all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.03 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.55 (d, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.88 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 250

N-({5-cloro-6-[3-idrossi-2-(idrossimetil)-2-metilpropossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 250A

5-cloro-6-((3-metilossetan-3-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (3-metilossetan-3-il)metanolo con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo e l'esempio 40A con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 24A.

ESEMPIO 250B

N-({5-cloro-6-[3-idrossi-2-(idrossimetil)-2-metilpropossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 250A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.22 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.66 (t, 2H), 7.43 - 7.46 (m, 2H), 7.04 - 7.09 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.45 - 6.54 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.81 - 3.84 (m, 2H), 3.74 (d, 2H), 3.03 - 3.11 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.10 - 2.17 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 251

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 251 A

5-bromo-6-((4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metanolo con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo e 5-bromo-6-cloropiridin-3-solfonammide con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 24A.

ESEMPIO 251B

6-((4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Ad una sospensione di 5-bromo-6-((4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide (200 mg) e cicloesene (0.549 ml) in etil acetato (10 ml) è stato aggiunto 10% palladio su carbone (57.6 mg). La sospensione è stata mescolata per 60 minuti a 120°C. La miscela di reazione è stata filtrata e concentrata. Il prodotto è stato purificato mediante cromatografia flash a fase inversa (C18, 150g, 10%-100% acetonitrile/H_2O/acido trifluoroacetico 0.1%).

ESEMPIO 251C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 251B all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.66 - 7.70 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.81 - 3.89 (m, 2H), 3.70 - 3.81 (m, 2H), 3.02 - 3.12 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.10 - 2.18 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.77 - 1.94 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 252

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 252A

terz-butile (4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 1,3-difluoropropan-2-one con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide e terz-butile morfolin-2-ilmetilcarbammato con terz-butile piperazina-1-carbossilato nell'esempio 1A.

ESEMPIO 252B

(4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metanammina

Una soluzione dell'esempio 252A (538 mg) in diossano (4 ml) è stato trattato con una soluzione 4.0M HCl in diossano (1.8 ml). La reazione è stata mescolata a temperatura ambiente per tutta la notte. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto e usata senza altra purificazione.

ESEMPIO 252C

4-((4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 252B per (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 252D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 252C all'esempio 1F e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.69 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.07 (br s, 4H), 2.91 (d, 1H), 2.74 (m, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.20 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (br s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 253

N-[(5-cloro-6-{[1-(cianometil)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 253A

terz-butile 4-((3-cloro-5-solfamoilpiridin-2-ilossi)metil)piperidina-1-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo terz-butile 4-(idrossimetil)piperidina-1-carbossilato con tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo e l'esempio 40A con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 24A.

ESEMPIO 253B

acido 5-cloro-6-(piperidin-4-ilmetossi)piridin-3-solfonammide ditrifluoroacetico

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 253A all'esempio 39A nell'esempio 39B.

ESEMPIO 253C

5-cloro-6-((1-(cianometil)piperidin-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Dell'esempio 253B (0.061 g), 2-cloroacetonitrile (0.017 g), sodio carbonato (0.025 g) e N,N-dimetilformammide (1 ml) sono stati combinati in un contenitore da 4-ml e scaldati a 60°C per tutta la notte. La miscela di reazione raffreddata è stata diluita con etil acetato, lavata con acqua e fisiologica, asciugata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata. Il concentrato è stato cromatografato su silica gel con 2-10% metanolo in CH_2Cl_2 come eluente.

ESEMPIO 253D

N-[(5-cloro-6-{[1-(cianometil)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 253C all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (400 MHz, piridina-d_5) δ 13.04 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.66 (t, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.50 (m, 2H), 4.18 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.77 (m, 4H), 2.24 (m, 4H), 2.13 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.69 (m, 3H), 1.41 (m, 4H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 254

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-metossietossi)etil]pirrolidin-3-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 254A

(R)-terz-butile 3-(2-nitro-4-solfamoilfenilammino)pirrolidina-1-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (R)-terz-butile 3-amminopirrolidina-1-carbossilato con 1-(tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 254B

(R)-3-nitro-4-(pirrolidin-3-ilammino)benzenesolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 254A all'esempio 113A nell'esempio 134A.

ESEMPIO 254C

(R)-4-(1-(2-(2-metossietossi)etil)pirrolidin-3-ilammino)-3-nitrobenzenesolfonammide

A una soluzione di (R)-3-nitro-4-(pirrolidin-3-ilammino)benzensolfonammide (440 mg) in N,N-dimetilformammide (10 ml) è stato aggiunto carbonato di sodio (132 mg) e 1-bromo-2-(2-metossietossi)etano (0.155 ml). La miscela di reazione è stata scaldata a 60°C per 18 ore e dopo una lavorazione acquosa, il prodotto grezzo è stato purificato

su silica gel con a 2.5 - 10% metanolo in gradiente di cloruro di metilene a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 254D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-metossietossi)etil]pirrolidin-3-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il-ossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 254C all'esempio 130C nell'esempio 130D. 1H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 12.96 (m, 1H), 9.25 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (t, 1H) 7.64 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.89 - 2.81 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 2.15 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 255

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 255A

(R)-4-(1-(2-(dimetilammino)acetil)pirrolidin-3-ilammino)-3-nitrobenzenesolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 2-(dimetilammino)cloruro di acetile, acido cloridrico con 1-bromo-2-(2-metossietossi)etano nell'esempio 254C tranne che la reazione è stata mescolata a temperatura ambiente per 18 ore.

ESEMPIO 255B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 255A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina - d_5) δ 13.01 (d, 1H), 9.26 (m, 1H), 8.46 - 8.33 (m, 3H), 8.14 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.01 - 6.89 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 5.32 (br s, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.82 - 3.62 (m, 3H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.34 (2, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 3H), 2.15 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 256

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[1-(ossetan-3-il)azetidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 256A

terz-butile 3-(2-nitro-4-solfamoilfenilammino)azetidine-1-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo terz-butile 3-amminoazetidine-1-carbossilato con 4-metilpiperazin-1-ammina diidrocloruro nell'esempio 6A.

ESEMPIO 256B

4-(azetidin-3-ilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 256A con (S)-1-terz-butile 2-metile 4,4-difluoropirrolidina-1,2-dicarbossilato nell'esempio 168A.

ESEMPIO 256C

3-nitro-4-(1-(ossetan-3-il)azetidin-3-ilammino)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 256B con terz-butile piperazina-1-carbossilato e 3-ossetanone con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide nell'esempio 1A.

ESEMPIO 256D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[1-(ossetan-3-il)azetidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 256C all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.04 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.66 (t, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.71 (m, 3H), 3.12 (dd, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.14 (t, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 257

N-[(5-cloro-6-{[1-(cianometil)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 257A

terz-butile 4-((3-cloro-5-solfamoilpiridin-2-ilossi)metil)-4-fluoropiperidina-1-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 126A con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo e l'esempio 40A con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 24A.

ESEMPIO 257B

acido 5-cloro-6-((4-fluoropiperidin-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide ditrifluoroacetico

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 257A all'esempio 39A nell'esempio 39B.

ESEMPIO 257C

5-cloro-6-((1-(cianometil)-4-fluoropiperidin-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Dell'esempio 257B (0.166 g) in acetonitrile (3 ml) è stato trattato con 2-cloroacetonitrile (0.027 g) e sodio carbonato (0.064 g), scaldato a 60°C per tutta la notte, raffreddato a temperatura ambiente e cromatografata su silica gel con 0 a 3% metanolo in CH_2Cl_2 come eluente. Il solido ottenuto è stato impastato in acqua, filtrato, sciacquato con acqua e dietil etere, e asciugato in un forno sotto vuoto a 80°C.

ESEMPIO 257D

N-[(5-cloro-6-{[1-(cianometil)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 257C all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (400 MHz, piridina-d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.50 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.73 (m, 4H), 2.26 (t, 2H), 2.13 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 258

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 258A

(S)-terz-butile 2-(tosilossimetil)morfolin-4-carbossilato

A una soluzione di (S)-terz-butile 2-(idrossimetil)morfolin-4-carbossilato (1 g) in diclorometano (50 ml) sono stati aggiunti trietilammina (1.604 ml) e cloruro di 4-metilbenzen-1-solfonile (1.097 g). La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente sotto azoto per 72 ore. La reazione è stata diluita con cloruro di metilene (50 ml) e fisiologica (100 ml). Lo strato di fisiologica è stato estratto con cloruro di metilene (75 ml). Gli organici combinati sono stati asciugati con solfato di sodio, filtrati e concentrati. Il materiale grezzo è stato purificato su una colonna di silica gel eluendo con a 15-65 % etil acetato in gradiente di esano a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 258B

(S)-terz-butile 2-(azidometil)morfolin-4-carbossilato

Una soluzione dell'esempio 258A (1.66 g) e azide di sodio (0.581 g) in N,N-dimetilformammide anidra (10 ml) è stata mescolata a 90 °C per 4 ore. La miscela è stata raffreddata e concentrata ad asciugatura. Il residuo è stato ripreso in soluzione acquosa al 5% di carbonato di sodio ed estratta con cloruro di metilene. La soluzione organica è stata asciugata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a dare un solido.

ESEMPIO 258C

(R)-terz-butile 2-(amminometil)morfolin-4-carbossilato

Questo composto è stato ottenuto mediante idrogenazione dell'esempio 258B sotto 60 psi di idrogeno su 10% palladio su carbone in metanolo per 24 ore, seguito da filtrazione ed evaporazione del solvente.

ESEMPIO 258D

(R)-terz-butile 2-((2-nitro-4-solfamoilfenilammino)metil)morfolin-4-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 258C con (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 258E

(S)-4-(morfolin-2-ilmetilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 258D all'esempio 113A nell'esempio 134A.

ESEMPIO 258F

(R)-4-((4-(2-(dimetilammino)acetil)morfolin-2-il)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 258E all'esempio 134A e 2-(dimetilammino)cloruro di acetile idrocloruro con ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 258G

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 258F all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.87 (bs, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H),3.60-3.40 (m, 3H),3.32 (dd, 1H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.23 (s, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 259

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 259A

(R)-terz-butile 2-(tosilossimetil)morfolin-4-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (R)-terz-butile 2-(idrossimetil)morfolin-4-carbossilato con (S)-terz-butile 2-(idrossimetil)morfolin-4-carbossilato nell'esempio 258A.

ESEMPIO 259B

(R)-terz-butile 2-(azidometil)morfolin-4-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 259A all'esempio 258A nell'esempio 258B.

ESEMPIO 259C

(S)-terz-butile 2-(amminometil)morfolin-4-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 259B all'esempio 258B nell'esempio 258C.

ESEMPIO 259D

(S)-terz-butile 2-((2-nitro-4-solfamoilfenilammino)metil)morfolin-4-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 259C con (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 259E

(R)-4-(morfolin-2-ilmetilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 259D all'esempio 113A nell'esempio 134A.

ESEMPIO 259F

(S)-4-((4-(2-(dimetilammino)acetil)morfolin-2-il)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 259E all'esempio 134A e 2-(dimetilammino)cloruro di acetile idrocloruro con ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 259G

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 259F all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.87 (bs, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H),3.60-3.40 (m, 3H),3.32 (dd, 1H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.23 (s, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 260

N-[(5-cloro-6-{[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 260A

5-cloro-6-((1-(2-(dimetilammino)acetil)piperidin-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Dell'esempio 253B (0.061 g), 2-(dimetilammino)cloruro di acetile, acido cloridrico (0.061 g), e sodio carbonato (0.032 g) sono stati combinati in un contenitore da 4-ml con N,N-dimetilformammide (2 ml). La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per 3 giorni. Sono stati aggiunti altro 2-(dimetilammino)cloruro di acetile, acido cloridrico (0.037 g), sodio carbonato (0.032 g) e N,N-dimetilformammide (1 ml) ed è stato continuato il mescolamento per 24 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato, lavata con acqua e fisiologica, asciugata ($MgSO_4$) filtrata, concentrata e cromatografata su silica gel con 0 a 20% metanolo in CH_2Cl_2 come eluente.

ESEMPIO 260B

N-[(5-cloro-6-{[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 260A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400 MHz, piridina-d_5) δ 12.91 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.15 (m, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.29 (m, 6H), 2.26 (m, 2H), 2.18 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.25 (m, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 261

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]ossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 261 A

(R)-terz-Butile 3-(3-cloro-5-solfamoilpiridin-2-ilossi)pirrolidina-1-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 40A con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide e (R)-terz-butile 3-idrossipirrolidina-1-carbossilato con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 261B

(R)-5-Cloro-6-(pirrolidin-3-ilossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 261A con terz-butile (4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metilcarbammato nell'esempio 252B.

ESEMPIO 261C

(R)-5-cloro-6-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-ilossi)piridin-3-solfonammide

Una miscela dell'esempio 261B (353 mg), 1,1-difluoro-2-iodoetano (268 mg), sodio carbonato (283 mg) in N,N-dimetilformammide (10ml) è stata scaldata a 80°C per tutta la notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con etil acetato. La fase organica è stata lavata con acqua, fisiologica, asciugata con solfato di magnesio, filtrata e concentrata. Il residuo è stato caricato su colonna di silica gel ed eluito usando un gradiente di 0.5 a 3 % metanolo in diclorometano a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 261D

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]ossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 261C all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.55 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.44 (t, 1 H), 7.35 (m, 3 H), 7.05 (d, 2 H), 6.64 (dd, 1 H), 6.33 (m, 1 H), 6.24 (d, 1 H), 6.25-5.97 (m, 1 H), 5.39 (m, 1 H), 2.98 (m, 6 H), 2.86 (m, 6 H), 2.55 (m, 2 H), 2.24 (m, 7 H), 1.96 (s, 2 H), 1.83 (m, 1 H), 1.39 (t, 2 H), 0.93 (s, 6 H)

ESEMPIO 262

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(cianometil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 262A

(R)-4-(1-(cianometil)pirrolidin-3-ilammino)-3-nitrobenzenesolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 2-bromoacetonitrile con 1-bromo-2-(2-metossietossi)etano nell'esempio 254C.

ESEMPIO 262B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(cianometil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 262A all'esempio 130C nell'esempio 130D. 1H NMR (400 MHz, piridina - d_5) δ 13.03 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.93 - 2.86 (m, 2H), 2.80 - 2.77 (m, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 3H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (m, 6H).

ESEMPIO 263

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-metossipiperidin-1-il}-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 263A

terz-butile 1-ossa-6-azaspiro[2.5]ottano-6-carbossilato

È stato aggiunto idruro di sodio (6.63 g, 60% in olio minerale) a ioduro di trimetilsolfossonio (36.5 g) in dimetilsolfossido (150 ml) e tetraidrofurano (150 ml), è stato e mescolato per 30 minuti. È stato aggiunto terz-butile 4-ossopiperidina-1-carbossilato (25.4 g) e la reazione è stata mescolata per 3 ore. La reazione è stata versata in acqua (800 ml) ed estratta tre volte con etere. Gli estratti combinati sono stati lavati tre volte con acqua, e fisiologica, asciugati con Na_2SO_4, filtrati e concentrati a dare il prodotto grezzo che è stato usato senza ulteriore purificazione.

ESEMPIO 263B

terz-butile 4-(2-(benzilossi)benzil)-4-idrossipiperidina-1-carbossilato

Del bromuro di (2-(Benzilossi)fenil)magnesio (33.8 ml, 1M) è stato aggiunto a una soluzione dell'esempio 263A (6.0 g) e CuI (1.07 g) in tetraidrofurano (220 ml) a 0°C per 10 minuti. La reazione è stata bloccata con pH 7 tampone (20 ml), estratta due volte con etere, e gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con Na_2SO_4, filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel usando 2-20% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 263C

terz-butile 4-idrossi-4-(2-idrossibenzil)piperidina-1-carbossilato

Dell'esempio 263B (11.5 g) e metanolo (120 ml) sono stati aggiunti a Raney Nickel (1.150 g) in una bottiglia a pressione 250 ml SS e mescolati per 1 ora a 30 psi sotto idrogeno. La miscela è stata filtrata attraverso una membrana di nylon e la soluzione è stata concentrata a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 263D

terz-butile 4-idrossi-4-(2-(trifluorometilsolfonilossi)benzil)piperidina-1-carbossilato

Una miscela dell'esempio 263C (4.6 g), N-fenilbis(trifluorometansolfonimide) (5.88 g), e base di Hunig (2.88 ml) in diclorometano (100 ml) è stata mescolata per 24 ore. La miscela è stata concentrata e cromatografata su silica gel usando 5-50% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 263E

terz-butile 4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-idrossipiperidina-1-carbossilato

Una miscela dell'esempio 263D (4.3 g), acido 4-clorofenilboronico (1.84 g), K_3PO_4 (2.91 g), e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II) (0.36 g) in 2-metiltetraidrofurano (50 ml) è stata mescolata a 70°C per 24 ore. La reazione è stata raffreddata e bloccata con acqua (50 ml), estratta due volte con etere, e gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con Na_2SO_4, filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel usando 5-30% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 263F

terz-butile 4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-metossipiperidina-1-carbossilato

Dell'idruro di sodio (0.36 g, 60% in olio minerale) è stato aggiunto all'esempio 263E (4.3 g), in tetraidrofurano (40 ml) e la reazione è stata mescolata per 10 minuti. Sono stati aggiunti esametilfosforammide (5 ml) e CH_3I (2.34 ml) e la reazione è stata mescolata a 50°C per 18 ore. La reazione è stata raffreddata e bloccata con acqua (50 ml), estratta due volte con etere, e gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con Na_2SO_4, filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel usando 5-25% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 263G

4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-metossipiperidina

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 263F all'esempio 1A nell'esempio 1B.

ESEMPIO 263H

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-metossipiperidin-1-il)benzoato

Una soluzione dell'esempio 263G (1.4 g), ESEMPIO 3H (1.06 g) e base di Hunig (0.75 ml) in dimetilsolfossido (20 ml) è stata mescolata a 120°C per 18 ore. La reazione è stata raffreddata e bloccata con acqua (200 ml), estratta tre volte con etere, e gli estratti combinati sono stati lavati tre volte con acqua, e fisiologica, asciugati con Na_2SO_4, filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel usando 5-50% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 263I

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-metossipiperidin-1-il)benzoic acid

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 263H all'esempio 3I nell'esempio 3J.

ESEMPIO 263J

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-metossipiperidin-1-il}-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 263I all'esempio 1E e l'esempio 96A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 11.58 (br s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.11 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.41

(dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.54 (d, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.09 (m, 2H).

ESEMPIO 264

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-metossipiperidin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 263I all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 11.40 (br s, 1H), 8.62 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.28 (m, 5H), 7.13 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.31 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.09 (m, 2H).

ESEMPIO 265

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 265A

benzile 4-(piperidin-1-ilmetilene)piperidina-1-carbossilato

A una soluzione di benzile 4-formilpiperidina-1-carbossilato (12.5g) in toluene (120 ml) è stato aggiunto piperidina (6.46g). La miscela è stata mescolata a riflusso sotto una trappola Dean-Stark per tutta la notte. La miscela è stata quindi concentrata sotto vuoto e il residuo è stato usato direttamente nel passaggio successivo.

ESEMPIO 265B

benzile 9-osso-3-azaspiro[5.5]undec-7-ene-3-carbossilato

A una soluzione dell'esempio 265A (15.88g) in etanolo (300 ml) è stato aggiunto but-3-enone (3.89 g). La miscela è stata mescolata a riflusso per tutta la notte. Quindi acido acetico (30 ml) è stato aggiunto alla miscela che è stata mescolata a riflusso di nuovo per tutta la notte. La miscela è stata quindi concentrata sotto vuoto e il residuo è stato diluita con etil acetato (400 ml) e lavata con acqua e fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Dopo filtrazione ed evaporazione del solvente, la purificazione mediante colonna ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 265C

benzile 9-idrossi-3-azaspiro[5.5]undecano-3-carbossilato

Dell'esempio 265B (21 g) e tetraidrofurano (160 ml) sono stati aggiunti a 5% Pt-C bagnato (3.15 g) in una bottiglia a pressione da 250 ml e mescolati per 1 ora a 30 psi e temperatura ambiente. La miscela è stata filtrata attraverso una membrana di nylon e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 265D

benzile 9-osso-3-azaspiro[5.5]undecano-3-carbossilato

A una soluzione dell'esempio 265C (8.0 g) in diclorometano (200 ml) è stato aggiunto Dess-Martin Periodinano (11.2 g). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata diluita con etil acetato (400 ml) e lavata con NaOH acquoso 2N, acqua, e fisiologica. Dopo asciugatura con Na_2SO_4 e filtrazione, la concentrazione del solvente ha dato il prodotto grezzo che è stato usato direttamente nella reazione successiva senza altra purificazione.

ESEMPIO 265E

benzile 9-cloro-8-formil-3-azaspiro[5.5]undec-8-ene-3-carbossilato

Dell'ossicloruro di fosforo (2.33 ml) è stato aggiunto a gocce ad una soluzione raffreddata (0°C) dell'esempio 265D (7.5 g) in N,N-dimetilformammide (10 ml) e

diclorometano (30 ml). La miscela è stata quindi mescolata per tutta la notte prima di essere diluita con etil acetato (300 ml) e lavata con sodio acetato acquoso, acqua (3x), e fisiologica e asciugato con Na_2SO_4. Dopo filtrazione e concentrazione, il prodotto grezzo è stato usato direttamente nella reazione successiva senza altra purificazione.

ESEMPIO 265F

benzile 9-(4-clorofenil)-8-formil-3-azaspiro[5.5]undec-8-ene-3-carbossilato

Ad una miscela di acido 4-clorofenilboronico (5.94 g), ESEMPIO 265E (11.01 g), acetato di palladio(II) (142 mg), K_2CO_3 (13.2 g) e bromuro di tetrabutilammonio (10.2 g) è stato aggiunto acqua (120 ml). La miscela è stata mescolata a 50°C per tutta la notte. La miscela è stata diluita con etil acetato (400 ml) e lavata con acqua (3x) e fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Dopo filtrazione e concentrazione, il residuo è stato caricato su una colonna ed eluito con 5 a 20% etil acetato in esano a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 265G

benzile 8-((4-(3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(metossicarbonil)fenil)piperazin-1-il)metil)-9-(4-clorofenil)-3-azaspiro[5.5]undec-8-ene-3-carbossilato

A una soluzione dell'esempio 15F (1.37 g) e l'esempio 265F (1.65 g) in diclorometano (20 ml) è stato aggiunto triacetossiboroidruro di sodio (1.24 g). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata diluita con etil acetato (200 ml) e lavata con 2N NaOH acquoso, acqua e fisiologica. Dopo asciugatura con Na_2SO_4, la miscela è stata filtrata e il solvente è stato fatto evaporare sotto vuoto a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 265H

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoato

Dell'esempio 265G (2 g) e tetraidrofurano (10 ml) sono stati aggiunti a 20% $Pd(OH)_2$-C, bagnati (0.400 g) in una bottiglia a pressione da 50 ml e mescolati per 16 ore a 30 psi e temperatura ambiente. La miscela è stata filtrata attraverso una membrana di nylon ed evaporazione del solvente ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 265I

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoato

A una soluzione dell'esempio 265H (320 mg) in diclorometano (5 ml) è stato aggiunto 1, 3-difluoroacetone (139 mg) e triacetossiboroidruro di sodio (157 mg). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata diluita con etil acetato (200 ml) e lavata con 2N NaOH acquoso, acqua e fisiologica. Dopo asciugatura con Na_7SO_4, la miscela è stata filtrata e il solvente è stato fatto evaporare sotto vuoto a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 265J

acido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

A una soluzione dell'esempio 265I (320 mg) in tetraidrofurano (4 ml) e metanolo (2 ml) è stato aggiunto LiOH H_2O (120 mg) e la soluzione è stata mescolata per tutta la notte. La reazione è stata raffreddata, neutralizzata con attenzione con 1N HCl acquoso ed estratta con diclorometano (3x 50 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con fisiologica (25 ml), asciugata con solfato di sodio, filtrata e concentrata sotto vuoto a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 265K

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 265J all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.61 (s, 1 H), 8.49 (d, 2 H), 7.72 (m, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.32 (d, 2 H), 7.07 (m, 3 H), 6.65 (dd, 1 H), 6.35 (d, 1 H), 6.20 (m, 1 H), 4.66 (m, 2 H), 4.50 (m, 2 H), 3.84 (m, 2 H), 3.04 (m, 5 H), 2.70 (m, 6 H), 2.23 (m, 6 H), 2.00 (m, 4 H), 1.35 (m, 12 H).

ESEMPIO 266

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 266A

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoato

A una soluzione dell'esempio 265H (320 mg) in diclorometano (5 ml) è stato aggiunto acetone (143 mg) e triacetossiboroidruro di sodio (157 mg). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata diluita con etil acetato (200 ml) e lavata con 2N NaOH acquoso, acqua e fisiologica. Dopo asciugatura con Na_2SO_4, la miscela è stata filtrata e il solvente è stato fatto evaporare sotto vuoto a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 266B

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoic acid

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 266A all'esempio 265I nell'esempio 265J.

ESEMPIO 266C

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 266B all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.54 (s, 1 H), 8.38 (m, 2 H), 7.93 (d, 1 H), 7.60 (m, 3 H), 7.39 (m, 4 H), 7.09 (d, 2 H), 6.85 (d, 1 H), 6.63 (dd, 1 H), 6.27 (dd, 2 H), 3.84 (m, 3 H), 3.08 (m, 8 H), 2.71 (s, 3 H), 2.15 (m, 8 H), 1.71 (m, 9 H), 1.24 (m, 11 H)

ESEMPIO 267

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 265J all'esempio 1E e l'esempio 40B all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.56 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.06 (m, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.38 (m, 5 H), 7.07 (m, 3 H), 6.64 (dd, 1 H), 6.33 (d, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 4.68 (d, 2 H), 4.52 (d, 2 H), 4.21 (d, 2 H), 3.86 (dd, 2 H), 3.08 (m, 8 H), 2.71 (m, 6 H), 2.10 (m, 12 H), 1.42 (m, 7 H).

ESEMPIO 268

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 266B all'esempio 1E e l'esempio 40B all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.49 (s, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 7.94 (dd, 2 H), 7.60 (d, 1 H), 7.35 (m, 4 H), 7.08 (m, 2 H), 6.61 (dd, 1 H), 6.28 (dd, 2 H), 4.18 (d, 2 H), 3.85 (m, 2 H), 3.05 (m, 7 H), 2.71 (s, 3 H), 2.25 (m, 6 H), 2.02 (m, 2 H), 1.63 (m, 8 H), 1.30 (m, 9 H).

ESEMPIO 269

N-({5-cloro-6-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 269A

5-cloro-6-((4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Dell'esempio 257B (0.131 g) in N,N-dimetilformammide (3.0 ml) è stata trattata con iodometano (0.043 g) e sodio carbonato (0.079 g) e mescolata a temperatura ambiente per 3 giorni. La N,N-dimetilformammide è stata rimossa sotto vuoto spinto e il concentrato è stato cromatografato su silica gel funzionalizzato con ammina con da 0 a 2% metanolo in CH_2Cl_2 come eluente.

ESEMPIO 269B

N-({5-cloro-6-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 269A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400 MHz, piridina-d_5) δ 13.01 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.26 (m, 5H), 2.14 (t, 4H), 1.97 (m, 6H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 270

N-[(5-cloro-6-{[1-(N,N-dimetilglicil)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 270A

5-cloro-6-((1-(2-(dimetilammino)acetil)-4-fluoropiperidin-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Dell'esempio 257B (0.131 g), 2-(dimetilammino)cloruro di acetile, acido cloridrico (0.139 g), e sodio carbonato (0.048 g) sono stati combinati in un contenitore da 5-ml con N,N-dimetilformammide (3.0 ml) e mescolato per tutta la notte a temperatura ambiente. Ulteriore carbonato di sodio (0.048 g) è stato aggiunto seguito da 2-(dimetilammino)cloruro di acetile, acido cloridrico (0.139 g) ed è stato continuato il mescolamento per una seconda notte. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto spinto, impastato in CH_2Cl_2, filtrato, concentrato e cromatografato su silica gel funzionalizzato con ammina con 0 a 4% metanolo in CH_2Cl_2 come eluente.

ESEMPIO 270B

N-[(5-cloro-6-{[1-(N,N-dimetilglicil)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 270A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.04 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.52 (dd, 2H), 4.07 (d, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.26 (t, 2H), 2.14 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 271

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 271 A

terz-butile 4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carbossilato

Una soluzione dell'esempio 263E (2.0 g) e trifluoruro di dietilamminozolfo (1.39 ml) in diclorometano (40 ml) è stata mescolata per 24 ore. La reazione è stata bloccata con acqua (30 ml), estratta due volte con etere, e gli estratti combinati sono stati lavati con acqua, e fisiologica, asciugati con Na_2SO_4, filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel usando 5% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 271B

4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-fluoropiperidina

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 271A all'esempio 1A nell'esempio 1B.

ESEMPIO 271C

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)benzoato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 271B all'esempio 263G nell'esempio 263H.

ESEMPIO 271D

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)benzoic acid

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 271C all'esempio 3I nell'esempio 3J.

ESEMPIO 271E

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 271D all'esempio 1E ESEMPIO 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 11.46 (br s, 1H), 8.62 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.44 (d, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.14 (m, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.84 (dd, 2H), 3.31 (m, 9H), 2.95 (d, 2H), 2.81 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.29 (m, 2H).

ESEMPIO 272

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 271D all'esempio 1E e l'esempio 96A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.64 (br s, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.43 (m, 3H), 7.28 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.54 (d, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.95 (d, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 0.85 (m, 2H).

ESEMPIO 273

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-({4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-(trifluorometil)fenil}solfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 266B all'esempio 1E e l'esempio 42A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.57 (s, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.36 (m, 3 H), 7.08 (d, 2 H), 6.62 (dd, 2 H), 6.35 (dd, 1 H), 6.21 (d, 1 H), 3.82 (m, 3 H), 3.06 (m, 9 H), 2.72 (m, 3 H), 2.25 (m, 8 H), 2.09 (m, 2 H), 1.56 (m, 9 H), 1.20 (m, 10 H).

ESEMPIO 274

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 274A

(R)-5-cloro-6-(1-(3-fluoro-2-(fluorometil)propil)pirrolidin-3-ilossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 1,3-difluoropropan-2-one con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide e l'esempio 261B con terz-butile piperazina-1-carbossilato nell'esempio 1A.

ESEMPIO 274B

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 274A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.52 (s, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.33 (m, 3 H), 7.05 (d, 2 H), 6.63 (dd, 1 H), 6.31 (dd, 1 H), 6.25 (d, 1 H), 5.38 (m, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.53 (t, 2 H), 3.02 (s, 4 H), 2.94 (m, 5 H), 2.75 (s, 2 H), 2.66 (m, 1 H), 2.23 (m, 7 H), 1.96 (s, 2 H), 1.82 (m, 1 H), 1.39 (t, 2 H), 0.93 (s, 6 H).

ESEMPIO 275

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[2-(tetraidrofuran-3-ilossi)etossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 275A

3-(2-(benzilossi)etossi)tetraidrofurano

Del tetraidrofuran-3-olo (0.881 g) in tetraidrofurano (15 ml) è stato trattato con 60% idruro di sodio (0.8 g). Dopo 10 minuti, ((2-bromoetossi)metil)benzene (3.23 g) è stato aggiunto. La soluzione è stata mescolata per 16 ore. La miscela di reazione è stata divisa tra acqua ed etil acetato. Lo strato acquoso è stato separato ed è stato estratto con altro etil acetato due volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con $MgSO_4$, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su silica gel eluendo con 1:1 etil acetato: esano a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 275B

2-(tetraidrofuran-3-ilossi)etanolo

Dell'esempio 275A (0.85 g) e 5% palladio su carbone (0.1 g) in etanolo (10 ml) è stato trattato con un pallone di idrogeno. La reazione è stata mescolata per tutta la notte. Il solido è stato filtrato via, e il filtrato è stato concentrato a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 275C

3-nitro-4-(2-(tetraidrofuran-3-ilossi)etossi)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 275B per (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 275D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[2-(tetraidrofuran-3-ilossi)etossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 275C all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.00-8.02 (m, 2H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.33-4.35 (m, 2H), 4.18-4.21 (m, 1H), 3.62-3.67 (m, 4H), 3.09 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.26 (s, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 276

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-cianocicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 276A

trans-4-(amminometil)cicloesancarbonitrile

A una soluzione di terz-butile (trans-4-(cianometil)cicloesil)metilcarbammato (500 mg) in diclorometano (10 ml) è stato lentamente aggiunto acido trifluoroacetico (2 ml) a 0°C. La miscela di reazione è stata scaldata a temperatura ambiente, mescolato per 1 ora e concentrato a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 276B

4-((trans-4-cianocicloesil)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Una miscela di 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (347 mg) e l'esempio 276A (300 mg) in tetraidrofurano (20 ml) è stato trattato con trietilammina (1.4 ml) per tutta la notte e concentrato. Il residuo è stato triturato con etil acetato a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 276C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-cianocicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 276B al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1 H), 11.36 (s, 1 H), 8.60 (t, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.01 - 7.09 (m, 3 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 3.25 (t, 2 H), 3.07 (s, 4 H), 2.76 (s, 2 H), 2.57 - 2.68 (m, 1 H), 2.17 (d, 6 H), 1.92 - 2.06 (m, 4 H), 1.78 (d, 2 H), 1.66 (s, 1 H), 1.35 - 1.53 (m, 4 H), 0.96 - 1.10 (m, 2 H), 0.92 (s, 6 H).

ESEMPIO 277

N-[(5-cloro-6-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 277A

metile 4,4-dimetil-2-(trifluorometilsolfonilossi)cicloes-1-enecarbossilato

Ad una sospensione di NaH lavato in esano (17 g) in diclorometano (700 ml) è stato aggiunto 5,5-dimetil-2-metossicarbonilcicloesanone (38.5 g) a gocce a 0°C. Dopo mescolamento per 30 minuti, la miscela è stata raffreddata a -78°C e anidride trifluorometansolfonica (40 ml) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata scaldata a temperatura ambiente e mescolato per 24 ore. Lo strato organico è stato lavato con fisiologica, asciugato (Na_2SO_4), filtrato e concentrato a dare il prodotto.

ESEMPIO 277B

metile 2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enecarbossilato

Dell'esempio 277A (62.15g), acido 4-clorofenilboronico (32.24 g), CsF (64 g) e tetrakis(trifenilfosfina)palladio(O) (2g) in 2:1 dimetossietano /metanolo (600 ml) sono stati scaldati a 70°C per 24 ore. La miscela è stata concentrata. È stato aggiunto etere (4x 200 ml) e la miscela è stata filtrata. La soluzione combinata di etere è stata concentrata a dare il prodotto.

ESEMPIO 277C

(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metanolo

Ad una miscela di $LiBH_4$ (13g), ESEMPIO 277B (53.8 g) ed etere (400 ml), è stato aggiunto metanolo (25 ml) lentamente con una siringa. La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per 24 ore. La reazione è stata bloccata con 1N HCl raffreddando con ghiaccio. La miscela è stata diluita con acqua ed estratto con etere (3x 100 ml). Gli estratti sono stati asciugati (Na_2SO_4), filtrato e concentrato. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 0-30% etil acetato/esani.

ESEMPIO 277D

terz-butile 4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazina-1-carbossilato

È stato aggiunto cloruro di mesile (7.5 ml) mediante siringa a ESEMPIO 277C (29.3 g) e trietilammina (30 ml) in CH_2Cl_2 (500 ml) a 0°C, e la miscela è stata mescolata per 1 minuto. È stata aggiunta N-t-butossicarbonilpiperazina (25 g) e la miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per 24 ore. La sospensione è stata lavata con fisiologica, asciugata, (Na_2SO_4), filtrata e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 10-20% etil acetato/esani.

ESEMPIO 277E

1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazina

Dell'esempio 277D (1 g) è stata mescolata in diclorometano (10 ml), acido trifluoroacetico (10 ml), e trietilsilano (1 ml) per 1 ora. La miscela è stata concentrata, ripresa in una miscela di diclorometano (100 ml) e soluzione acquosa satura di Na_2CO_3 (20 ml) e mescolata per 10 minuti. Gli strati sono stati separati, e lo strato organico è stato asciugato con Na_7SO_4, filtrata e concentrata a dare il prodotto.

ESEMPIO 277F

5-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Ad una miscela di 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (15.4 g) in tetraidrofurano (250 ml) è stato aggiunto litio esametildisilazide 1M in tetraidrofurano (86 ml), e dopo 10 minuti, TIPS-C1 (triisopropilclorosilano) (18.2 ml) è stato aggiunto. La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per 24 ore. La reazione è stata diluita con etere, e la soluzione risultante è stata lavata due volte con acqua. Gli estratti sono stati asciugati (Na_2SO_4), filtrata e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 10% etil acetato/esani.

ESEMPIO 277G

1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-olo

Ad una miscela dell'esempio 277F (24.3 g) in tetraidrofurano (500 ml) a -78°C è stato aggiunto 2.5M BuLi (30.3 ml). Dopo 2 minuti, è stato aggiunto trimetilborato (11.5 ml), e la miscela è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 1 ora. La reazione è stata versata in acqua, estratta tre volte con etil acetato, e gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica e concentrati. Il prodotto grezzo è stato ripreso in tetraidrofurano (200 ml) a 0°C, e 1M NaOH (69 ml) è stato aggiunto, seguita da 30% H_2O_2 (8.43 ml), e la soluzione è stata mescolata per 1 ora. È stato aggiunto $Na_2S_2O_3$ (10 g), e il pH è stato regolato a 4-5 con HCl concentrato e NaH_2PO_4 solido. La soluzione è stata estratta due volte con etil acetato, e gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati (Na_2SO_4), filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 5-25% etil acetato/esani.

ESEMPIO 277H

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-fluorobenzoato

Una miscela dell'esempio 277G (8.5 g), metile 2,4-difluorobenzoato (7.05 g), e K_3PO_4 (9.32 g) in diglyme (40 ml) a 115°C è stata mescolata per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, diluita con etere (600 ml), e lavata due volte con acqua, e fisiologica, e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 2-50% etil acetato/esani.

ESEMPIO 277I

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato

Una miscela dell'esempio 277H (1.55 g), ESEMPIO 277E (2.42 g), e HK_2PO_4 (1.42 g) in dimetilsolfossido (20 ml) a 135°C è stata mescolata per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, diluita con etere (400 ml), e lavata tre volte con 1M NaOH, e fisiologica, e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 10-50% etil acetato/esani.

ESEMPIO 277J

acido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

ESEMPIO 277I (200 mg) in diossano (10 ml) e 1M NaOH (6 ml) a 50°C è stata mescolata per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, aggiunta ad una soluzione di NaH_2PO_4, ed estratta tre volte con etil acetato. Gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica, e concentrati a dare il prodotto puro.

ESEMPIO 277K

5,6-dicloropiridin-3-solfonammide

A una soluzione di cloruro di 5,6-dicloropiridin-3-solfonile (32.16 g) in alcol isopropilico (300 ml) a 0 °C è stata aggiunta una soluzione acquosa al 30% di NH_4OH (50.8 ml). Dopo mescolamento per tutta la notte, il solvente è stato ridotto a 1/3 del volume iniziale. E' stato diviso tra acqua ed etil acetato. Lo stato acquoso è stato estratto con altro etil acetato. Gli strati organici combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con $MgSO_4$, filtrati e concentrati. Il residuo è stato cromatografato su silica gel. Il materiale è stato quindi impastato in 1:9 etil acetato/esani, filtrato e asciugato sotto vuoto a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 277L

terz-butile 4-fluoro-4-(idrossimetil)piperidina-1-carbossilato

1-Terz-butile 4-etile 4-fluoropiperidina-1,4-dicarbossilato (1.0 g) in tetraidrofurano (5 ml) è stato trattato con 1.0 N $LiAlH_4$ in tetraidrofurano (2.54 ml) a 0 °C. La miscela di reazione è stata mescolata a temperatura ambiente per 2 ore. Acqua (0.6 ml) è stato aggiunto alla miscela di reazione a gocce, seguito da NaOH acquoso 2N (0.2 ml). La reazione è stata mescolata per un'altra 1 ora. Il solido è stato rimosso mediante filtrazione via con un pacco di terra diatomacea e lavato con etil acetato. Il filtrato è stato lavato con fisiologica, asciugato con $MgSO_4$, filtrato e concentrato a dare il prodotto.

ESEMPIO 277M

terz-butile 4-((3-cloro-5-solfamoilpiridin-2-ilossi)metil)-4-fluoropiperidina-1-carbossilato

A una soluzione dell'esempio 277L (1 g) in tetraidrofurano (15 ml) è stato aggiunto NaH (dispersione 60% in olio minerale, 685 mg), e la soluzione è stata mescolata per 10 minuti. Dell'esempio 227K (1 g) è stato aggiunto e la reazione è stata mescolata per 24 ore. La miscela è stata versata in acqua, neutralizzata con 10% HCl, ed estratta con etil acetato tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati

con $MgSO_4$, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato con cromatografia su colonna flash su silica gel eluendo con 30% etil acetato in esani.

ESEMPIO 277N

acido 5-cloro-6-((4-fluoropiperidin-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide ditrifluoroacetico

Dell'esempio 277M (13 ml) è stato trattato con acido trifluoroacetico (2.363 ml), mescolato a temperatura ambiente per 2 ore, concentrato e asciugato a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 2770

5-cloro-6-((4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Dell'esempio 277N (0.088 g) e ossetan-3-one (0.014 g) sono stati combinati in diclorometano (2.0 ml) e dimetilformammide (1.0 ml) e mescolati a temperatura ambiente per 45 minuti. È stato aggiunto triacetossiboroidruro di sodio (0.064 g) a porzioni. È stato continuato il mescolamento per tutta la notte a temperatura ambiente. E' stato aggiunto altro ossetan-3-one (0.014 g) ed è stato continuato il mescolamento per 30 minuti a temperatura ambiente prima di aggiungere altro triacetossiboroidruro di sodio (0.064 g). La miscela di reazione è stata mescolata per 72 ore a temperatura ambiente, concentrata, cromatografata su silica gel con 0 a 5% metanolo in diclorometano come eluente, e asciugata in un forno sotto vuoto a 80 °C a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 277P

N-[(5-cloro-6-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Dell'esempio 277J (0.063 g), Dell'esempio 2770 (0.042 g), 1-etil-3-[3-(dimetilammino)propil]-carbodiimide idrocloruro (0.032 g), e 4-dimetilamminopiridina (0.027 g) sono stati combinati in un contenitore da 4 ml con diclorometano (1.0 ml) e mescolati per tutta la notte a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata direttamente cromatografata senza ripresa acquosa su silica gel con 0-4% metanolo in diclorometano come eluente. Le frazioni contenenti il prodotto desiderato sono state concentrate, impastate in acetonitrile, concentrate e asciugate per tutta la notte in un forno sotto vuoto a 80 °C a dare il composto del titolo. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.63 (m, 4H), 4.53 (d, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 2.06 (t, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 278

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[2-(tetraidro-2H-piran-4-il)etossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 278A

5-bromo-6-(2-(tetraidro-2H-piran-4-il)etossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 2-(tetraidro-2H-piran-4-il)etanolo con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 36B.

ESEMPIO 278B

5-ciano-6-(2-(tetraidro-2H-piran-4-il)etossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 278A all'esempio 36B nell'esempio 36C.

ESEMPIO 278C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[2-(tetraidro-2H-piran-4-il)etossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 278B all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.34 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.47 (d, 2H), 3.80-3.84 (m, 2H), 3.24-3.28 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.16 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.61-1.71 (m, 4H), 1.40 (t, 2H), 1.21-1.25 (m, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 279

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(3-furilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 279A

4-(furan-3-ilmetossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo furan-3-ilmetanolo con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 279B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(3-furilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 279A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.51-7.53 (m, 4H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.04-7.06 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.15-2.32 (m, 6H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 280

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 280A

(R)-terz-butile 3-((3-cloro-5-solfamoilpiridin-2-ilossi)metil)pirrolidina-1-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 40A con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide e (R)-terz-butile 3-(idrossimetil)pirrolidina-1-carbossilato con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 280B

(R)-5-cloro-6-(pirrolidin-3-ilmetossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 280A con terz-butile (4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metilcarbammato nell'esempio 252B.

ESEMPIO 280C

(R)-5-cloro-6-((1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 1,3-difluoropropan-2-one con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide e l'esempio 280B con terz-butile piperazina-1-carbossilato nell'esempio 1A.

ESEMPIO 280D

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 280C all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.57 (s, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.44 (m, 1 H), 7.35 (m, 3 H), 7.05 (d, 2 H), 6.64 (dd, 1 H), 6.33 (dd, 1 H), 6.23 (d, 1 H), 4.65 (d, 2 H), 4.53 (dd, 2 H), 2.92 (m, 8 H), 2.75 (m, 4 H), 2.58 (m, 2 H), 2.20 (m, 6 H), 1.96 (m, 4 H), 1.53 (m, 1 H), 1.39 (t, 2 H), 0.89 (s, 6 H).

ESEMPIO 281

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 281A

(R)-5-cloro-6-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 280B all'esempio 261B nell'esempio 261C.

ESEMPIO 281B

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 281A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.59 (s, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.34 (d, 2 H), 7.04 (d, 2 H), 6.65 (dd, 1 H), 6.35 (dd, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 6.03 (m, 1 H), 3.06 (s, 4 H), 2.84 (m, 6 H), 2.63 (m, 4 H), 2.20 (m, 6 H), 1.94 (m, 3 H), 1.53 (m, 1 H), 1.39 (t, 2 H), 0.91 (s, 6 H).

ESEMPIO 282

N-[(5-cloro-6-{[1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 282A

5-cloro-6-((1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Dell'esempio 257B (0.088 g) e 1,3-difluoropropan-2-one (0.028 g) sono stati combinati in diclorometano (2 ml) e N,N-dimetilformammide (0.500 ml) e mescolati a temperatura ambiente per 45 minuti. E' stato aggiunto del triacetossiboroidruro di sodio (0.064 g) in porzioni e poi la miscela di reazione è stata mescolata per tutta la notte a temperatura ambiente. E' stato aggiunto dell'altro 1,3-difluoropropan-2-one (0.028 g), seguito 30 minuti dopo con aggiunta di più triacetossiboroidruro di sodio (0.064 g). La miscela di reazione è stata mescolata a temperatura ambiente per 72 ore. E' stato di nuovo aggiunto del 1,3-difluoropropan-2-one (0.028 g) seguito 30 minuti dopo l'aggiunta di altro triacetossiboroidruro di sodio (0.064 g). La miscela di reazione è stata mescolata per tutta la notte a temperatura ambiente. E' stato aggiunto di nuovo altro 1,3-difluoropropan-2-one (0.028 g), seguito 30 minuti dopo l'aggiunta di altrotriacetossiboroidruro di sodio (0.064 g). La miscela di reazione è stata mescolata per tutta la notte a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto spinto per rimuovere la N,N-dimetilformammide e quindi cromatografata su silica gel con 0 a 4% metanolo in CH_2Cl_2 come eluente.

ESEMPIO 282B

N-[(5-cloro-6-{[1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 282A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400 MHz, piridina-d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.12 (t, 1H), 8.72 (d,

1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.50 (m, 2H), 4.77 (dd, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.52 (dd, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.93 (t, 1H), 2.80 (m, 5H), 2.52 (m, 1H), 2.26 (t, 2H), 2.13 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.28 (m, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 283

N-({3-cloro-4-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 283A

3-cloro-4-((4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metossi)benzensolfonammide

[1057] A una soluzione di (4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metanolo (0.265 g) in tetraidrofurano (2 ml) è stato aggiunto idruro di sodio (0.288 g). Dopo 15 minuti, 3-cloro-4-fluorobenzensolfonammide (0.377 g) è stato aggiunto in forma di soluzione in tetraidrofurano (1 ml). La reazione è stata mescolata per 2 ore, bloccata con acqua (5 ml), portata a pH~7 con 1N HCl acquoso, ed estratta con diclorometano (2 x 25 ml). Lo strato organico è stato lavato con fisiologica (25 ml), asciugato con solfato di magnesio, filtrata e concentrata. La cromatografia su silica gel (Reveleris 40 g) eluendo con un gradiente di 0.1% a 10% metanolo contenente 2N NH_3/diclorometano per 30 minuti ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 283B

N-({3-cloro-4-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 283A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 10.68 - 9.84 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 3H), 6.64 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.23 (d, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.71 (m, 4H), 2.07 (m, 12H), 1.38 (s, 3H), 1.24 (s, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 284

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-ciano-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 284A

3-ciano-4-((tetraidro-2H-piran-4-il)metossi)benzensolfonammide

A una soluzione di (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo (0.258 g) in tetraidrofurano (5 ml) è stato aggiunto idruro di sodio (0.355 g) e la reazione è stata mescolata a temperatura ambiente per 15 minuti. Dell'esempio 52A (0.400 g) è stato aggiunto e la reazione è stata mescolata per ancora 1 ora. La reazione è stata versata in etil acetato (50 ml) e 1N HCl acquoso (35 ml). Lo strato organico è stato lavato con fisiologica (35 ml) asciugato con solfato di magnesio, filtrato e concentrato. La cromatografia su silica gel (Reveleris 40 g) eluendo con un gradiente da 10% a 100% etil acetato/esani per 30 minuti ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 284B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-ciano-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 284A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.60 - 11.16 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.4, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.89 (d, 2H), 3.37 (d, 4H), 3.09 (s, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.21 (d, 7H), 1.96 (s, 2H), 1.67 (d, 2H), 1.39 (s, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 285

N-[(5-cloro-6-{[1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 285A

5-cloro-6-((1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoropiperidin-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Dell'esempio 257B (0.263 g), 1,1-difluoro-2-iodoetano (0.23 g), e sodio carbonato (0.254 g) sono stati combinati in un contenitore da 20-ml con N,N-dimetilformammide (6 ml) e mescolati a 70 °C per tutta la notte. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto spinto e quindi cromatografata su silica gel con 0 a 5% metanolo in CH_2Cl_2 come eluente.

ESEMPIO 285B

N-[(5-cloro-6-{[1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 285A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400 MHz, piridina-d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.50 (m, 2H), 6.18 (tt, 2H), 4.51 (d, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.80 (m, 6H), 2.60 (td, 2H), 2.25

(t, 2H), 2.13 (m, 4H), 2.03 (t, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 286

N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 286A

3-cloro-4-((4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 37C con (4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metanolo nell'esempio 283A.

ESEMPIO 286B

N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 286A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 11.56 - 11.16 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.64 - 7.45 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.78 (d, 2H), 3.61 (dd, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.87 (dd, 6H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 287

N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorocicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 287A

(4,4-difluorocicloesil)metanolo

Dell'etile 4,4-difluorocicloesancarbossilato (1.0 g, 5.20 mmol) in dietil etere (2 ml) è stato aggiunto a gocce a litio alluminio idruro (0.24 g) in dietil etere (15 ml), e scaldato a riflusso per 4 ore. La reazione è stata quindi raffreddata a 0°C, e è stata aggiunta acqua (0.24 ml), seguita da 5*N* NaOH acquoso (0.24 ml) e acqua (0.72 ml). Quindi sono stati aggiunti Na_2SO_4 e altro dietil etere (40 ml), e la miscela è stata mescolata per 30 minuti, quindi filtrata attraverso celite. Dopo concentrazione, il residuo è stato diluito con CH_2Cl_2 e Na_2SO_4 è stato aggiunto, e la miscela è stata filtrata e concentrata a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 287B

5-cloro-6-((4,4-difluorocicloesil)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 40A con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide e l'esempio 287A con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 287C

N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorocicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 287B all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.07 (br m, 4H), 2.82 (br s, 2H), 2.30 (br m, 4H), 2.16 (br m, 2H), 2.00, 1.95, 1.85 (tutto m, totale 9H), 1.40 (t, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 288

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[6-{[1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}-5-(trifluorometil)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 288A

5-Nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-olo

Del 3-(Trifluorometil)piridin-2-olo (2.3 g) è stato aggiunto a dell'acido solforico concentrato (15 ml) a 0 °C. La miscela è stata mescolata a 0°C per 5 minuti. A questa soluzione è stato aggiunto acido nitrico fumante (6 ml) a gocce per 5 minuti. La miscela di reazione è stata mescolata a temperatura ambiente per 2 ore, e quindi scaldata a 50°C per 3 ore. Dopo raffreddamento, la miscela di reazione è stata versata su ghiaccio (200 g), e la miscela è stata estratta con etil acetato tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con $MgSO_4$, filtrati e concentrati sotto pressione ridotta a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 288B

2-Cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina

Una miscela dell'esempio 288A (1.69 g), pentacloruro di fosforo (2.03 g), e fosforile tricloruro (0.97 ml) è stata scaldata a 90°C per 3 ore. Dopo raffreddamento, la miscela di reazione è stata versata in ghiaccio ed estratta con etil acetato tre volte. l'estratto è stato lavato con fisiologica, asciugato con $MgSO_4$, filtrato e concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato su colonna cromatografica flash su silica gel eluendo con 10% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 288C

6-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-ammina

Una miscela di ferro (1.5 g) e cloruro di ammonio (2.38 g) in acqua (40 ml) è stata mescolata a temperatura ambiente per 5 minuti. A questa sospensione è stato aggiunto dell'esempio 288B in metanolo (40 ml). La miscela di reazione è stata mescolata a temperatura ambiente per 1 ora. E' stato aggiunto altro ferro (1.8 g) alla miscela di reazione, ed è stata mescolata per altre 3 ore. Il solido dalla miscela di reazione è stato filtrato via, e il filtrato è stato diviso tra acqua ed etil acetato. Gli strati organici combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con $MgSO_4$, filtrati e concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato su colonna cromatografica flash su silica gel eluendo con 20% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 288D

cloruro di 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-solfonile

In condizioni di raffreddamento ghiacciato, è stato aggiunto del cloruro di tionile (4 ml) è a gocce per 20 minuti ad acqua (27 ml). La miscela è stata mescolata per tutta la notte per 12 ore a dare una soluzione contenente SO_2. Separatamente, dell'esempio 288C (1.14 g) in diossano (5 ml) è stato aggiunto a HCl concentrato (20 ml) a 0°C. La soluzione è stata mescolata per 5 minuti. A questa sospensione/soluzione è stato aggiunto nitrito di sodio (0.44 g) in acqua (6 ml) a gocce a 0°C. La soluzione è stata mescolata a 0°C per 3 ore. Durante questo tempo, qualsiasi solido formato è stato frantumato con un pestello di vetro per essere sicuri che l'esempio 288C reagisse completamente. Alla soluzione contenente SO_2 è stato aggiunto cloruro di rame(I) (0.115 g). Quindi, a questa soluzione è stato aggiunto l'esempio 288C deazotato a 0°C. La soluzione è stata mescolata per 30 minuti. La miscela di reazione è stata estratta con etil acetato. Gli strati organici combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con $MgSO_4$ filtrati e concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato su colonna cromatografica flash su silica gel eluendo con 5% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 288E

6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-solfonammide

Una soluzione di esempio 288D (2.03 g) in diossano (20 ml) è stata raffreddata a 0°C. E' stata aggiunta una soluzione di idrossido d'ammonio a gocce. La miscela di reazione è stata mescolata a 0°C per 2 ore e poi la notte a temperatura ambiente. Il solvente è stato parzialmente rimosso, e il residuo è stato diviso tra acqua ed etil acetato. La fase organica è stata lavata con fisiologica, asciugata con $MgSO_4$, filtrata e concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato su colonna cromatografica flash su silica gel eluendo con 0-3% metanolo in diclorometano a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 288F

terz-butile 4-fluoro-4-((5-solfamoil-3-(trifluorometil)piridin-2-ilossi)metil)piperidina-1-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 288E con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide e l'esempio 322A con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 288G

6-((4-fluoropiperidin-4-il)metossi)-5-(trifluorometil)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 288F con terz-butile (4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metilcarbammato nell'esempio 252B.

ESEMPIO 288H

6-((1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metossi)-5-(trifluorometil)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 1,3-difluoropropan-2-one con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide e l'esempio 288G con terz-butile piperazina-1-carbossilato nell'esempio 1A.

ESEMPIO 288I

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[6-{[1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}-5-(trifluorometil)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 288H all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.50 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 7.28 (d, 1 H), 7.05 (d, 2 H), 6.61 (dd, 1 H), 6.29 (dd, 1 H), 6.24 (d, 1 H), 4.67 (d, 2 H), 4.55 (d, 2 H), 4.50 (s, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 3.06 (m, 5 H), 2.73 (m, 6 H), 2.19 (d, 6 H), 1.90 (m, 7 H), 1.39 (t, 2 H), 0.93 (s, 6 H).

ESEMPIO 289

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-cloro-6-[2-(tetraidrofuran-2-il)etossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 289A

5-cloro-6-(2-(tetraidrofuran-2-il)etossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 2-(tetraidro-2H-piran-4-il)etanolo con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo e l'esempio 40A all'esempio 36A nell'esempio 36B.

ESEMPIO 289B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-cloro-6-[2-(tetraidrofuran-2-il)etossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 289A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.39-4.51 (m, 4H), 3.87-3.94 (m, 1H), 3.73-3.78 (m, 1H),

3.57-3.62 (m, 1H), 3.11 (s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.33 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.77-2.01 (m, 7H), 1.45-1.54 (m, 1H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 290

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}-3-metilpiperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 290A

2-cloro-4,4-dimetilcicloes-1-enecarbaldeide

In una bottiglia a fondo tondo da 250 ml è stata aggiunta N,N-dimetilformammide (3.5 ml) in diclorometano (30 ml). La miscela è stata raffreddata a -10°C, e tricloruro di fosforile (4 ml) è stato aggiunto a gocce. La soluzione è stata scaldata fino a temperatura ambiente e del 3,3-dimetilcicloesanone (5.5 ml) è stato aggiunto lentamente. La miscela è stata scaldata a riflusso per tutta la notte. La miscela di reazione è stata bloccata con una soluzione a 0°C di sodio acetato (25 g in 50 ml acqua). Lo stato acquoso è stato estratto con etere (3 x 200 ml). Gli strati organici sono stati combinati, asciugati con Na_2SO_4, filtrati, e asciugati sotto vuoto.

ESEMPIO 290B

2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enecarbaldeide

In una bottiglia a fondo tondo da 1 litro è stato aggiunto dell'esempio 290A (6.8 g), acido 4-clorofenilboronico (6.5 g) e acetato di palladio(II) (0.2 g) in acqua (100 ml) a dare una sospensione. Sono stati aggiunti carbonato di potassio (15 g) e bromuro di tetrabutilammonio (10 g). Dopo degassamento dopo aver sottoposto a vuoto e azoto, la miscela è stata mescolata a 45°C per 4 ore. Dopo filtrazione attraverso silica gel, è stato usato dietil etere (4x 200 ml) per estrarre il prodotto. Gli strati organici sono stati asciugati con Na_2SO_4 e filtrati. Il filtrato è stato concentrato e purificato mediante

cromatografia flash su silica con 0-10% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 290C

***terz*-butile 4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)-3-metilpiperazina-1-carbossilato**

A una soluzione di *terz*-butile 3-metilpiperazina-1-carbossilato (0.256 g) ed esempio 290B (0.350 g) in diclorometano (2 ml) è stato aggiunto triacetossiboroidruro di sodio (0.406 g) e la reazione è stata mescolata a temperatura ambiente per tutta la notte. La reazione è stata bloccata con una soluzione di $NaHCO_3$ (50 ml) ed estratta con diclorometano (50 ml). Lo strato organico è stato asciugato con solfato di magnesio, filtrata e concentrata. La cromatografia su silica gel (Reveleris 40 g) eluendo con un gradiente di 0.5% a 2.5% metanolo/diclorometano ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 290D

1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)-2-metilpiperazina

Una soluzione dell'esempio 290C (0.298 g) e HCl (4.0M in diossano, 2 ml) sono stati mescolati per 1 ora. La reazione è stata concentrata e divisa tra diclorometano (100 ml) e $NaHCO_3$ (100 ml). Lo strato organico è stato lavato con fisiologica (50 ml), asciugato con solfato di magnesio, filtrata e concentrata a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 290E

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)benzoato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 290D all'esempio 3E nell'esempio 3I.

ESEMPIO 290F

acido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)benzoico

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 290E all'esempio 15G nell'esempio 15H.

ESEMPIO 290G

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}-3-metilpiperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 290F all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 11.54 - 11.30 (m, 1H), 8.62 - 8.53 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.48 (d, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.06 (t, 3H), 6.68 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.84 (d, 2H), 3.23 (s, 4H), 2.75 (s, 4H), 1.64 (s, 8H), 1.62 (d, 2H), 1.42 - 1.17 (m, 6H), 0.92 (s, 6H), 0.87 (s, 3H).

ESEMPIO 291

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[3-(ciclopropilammino)propil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 291 A

terz-butile 2-cianoetil(ciclopropil)carbammato

A una soluzione di 3-(ciclopropilammino)propanonitrile (5.0g) in tetraidrofurano (30 ml) sono stati aggiunti di-*terz*-butile dicarbonato (9.91g) e una quantità catalitica di 4-dimetilamminopiridina. La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata diluita con etil acetato (400 ml) e lavata con 5% HCl acquoso, acqua e fisiologica. Dopo asciugatura con Na_7SO_4, la miscela è stata filtrata, e il solvente è stato fatto evaporare sotto vuoto a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 291B

terz-butile 3-amminopropil(ciclopropil)carbammato

Dell'esempio 291A (9.75 g) e 7M NH_3-metanolo (25 ml) sono stati aggiunti ad un impasto di Ra-Ni 2800, acqua (19.50 g, 332 mmol) in una bottiglia a pressione da 250 ml e mescolati per 2 ore a 30 psi e temperatura ambiente. La miscela è stata filtrata attraverso una membrana di nylon e l'evaporazione del solvente ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 291C

terz-butile ciclopropil(3-(2-nitro-4-solfamoilfenilammino)propil)carbammato

A una soluzione di 4-cloro-3-nitrobenzensolfonammide (2.5 g), e l'esempio 291B (2.26 g) in diossano (20 ml) è stata aggiunta N,N-diisopropiletilammina (5 ml). La miscela è stata mescolata a riflusso per tutta la notte. La miscela è stata diluita con etil acetato (400 ml) e lavata con acqua e fisiologica. Dopo asciugatura con Na_7SO_4, la miscela è stata filtrata, e il solvente è stato fatto evaporare sotto vuoto a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 291D

terz-butile 3-(4-(N-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)solfamoil)-2-nitrofenilammino)propil(ciclopropil)carbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 291C all'esempio 1F nell'esempio 1G.

ESEMPIO 291E

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[3-(ciclopropilammino)propil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

A una soluzione dell'esempio 291D (2.56 g) in diclorometano (10 ml) è stato aggiunto acido trifluoroacetico(10 ml). La miscela è stata mescolata per 2 ore. La miscela è stata concentrata sotto vuoto e il residuo è stato disciolto in diclorometano (300 ml) e lavato con $NaHCO_3$ acquoso, acqua, e fisiologica e asciugato con Na_2SO_4. La filtrazione e l'evaporazione del solvente hanno dato il prodotto grezzo. Il composto del titolo è stato ottenuto dissolvendo 200 mg del materiale grezzo in dimetilsolfossido/metanolo (1:1, 10 ml) e caricato su Gilson, C18(100A) 250x121.2 mm(10micron), eluendo con 30% acetonitrile-65% acetonitrile per 40 minuti. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.54 (s, 1 H), 8.43 (m, 2 H), 7.94 (d, 1 H), 7.71 (dd, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.43 (m, 1 H), 7.34 (m, 3 H), 7.05 (d, 2 H), 6.90 (d, 1 H), 6.63 (dd, 1 H), 6.29 (d, 2 H), 3.43 (m, 2 H), 2.96 (m, 6 H), 2.73 (m, 2 H), 2.22 (m, 7 H), 1.87 (m, 4 H), 1.38 (m, 3 H), 0.94 (m, 6 H), 0.62 (m, 4 H).

ESEMPIO 292

N-{[5-cloro-6-(2-metossietossi)piridin-3-il]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 292A

5-cloro-6-(2-metossietossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 40A con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide e 2-metossietanolo con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 292B

N-{[5-cloro-6-(2-metossietossi)piridin-3-il]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 292A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.13 (br m, 4H), 2.88 (br s, 2H), 2.34 (br m, 4H), 2.16 (br m, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.40 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 293

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-{[5-fluoro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 293A

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 5-bromo-2,3-difluoropiridina con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 24A.

ESEMPIO 293B

terz-butile 5-fluoro-6-((tetraidro-2H-piran-4-il)metossi)piridin-3-ilcarbammato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 293A all'esempio 248A nell'esempio 248B.

ESEMPIO 293C

cloruro di 5-fluoro-6-((tetraidro-2H-piran-4-il)metossi)piridin-3-solfonile

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 293B all'esempio 248B nell'esempio 248C.

ESEMPIO 293D

5-fluoro-6-((tetraidro-2H-piran-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 293C all'esempio 248C nell'esempio 248D.

ESEMPIO 293E

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-fluoro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 293D all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400 MHz, piridina-d_5) δ 13.07 (s, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.96 (dd, 2H), 3.31 (td, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (m, 3H), 1.58 (dd, 2H), 1.38 (m, 4H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 294

N-[(3-cloro-4-{[1-(metossiacetil)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 294A

***terz*-butile 4-((2-cloro-4-solfamoilfenossi)metil)piperidina-1-carbossilato**

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo *terz*-butil-4-(idrossimetil)piperidina-1-carbossilato con (4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metanolo nell'esempio 283A.

ESEMPIO 294B

***terz*-butile 4-((4-(N-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)solfamoil)-2-clorofenossi)metil)piperidina-1-carbossilato**

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 294A all'esempio 1F nell'esempio 1G.

ESEMPIO 294C

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-(3-cloro-4-(piperidin-4-ilmetossi)fenilsolfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzammide

A dell'esempio 294B (0.286 g) in diclorometano (3 ml) è stato aggiunto acido trifluoroacetico (1 ml) e la reazione è stata mescolata a temperatura ambiente. Dopo 3 ore la reazione è stata concentrata a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 294D

N-[(3-cloro-4-{[1-(metossiacetil)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

A dell'esempio 294C (0.75 g) in forma di soluzione in diclorometano (1 ml) è stata aggiunta N,N-diisopropiletilammina (0.055 ml) seguita da 2-metossicloruro di acetile (6 µl). Dopo mescolamento per 10 minuti la reazione è stata caricata su silica gel (Reveleris 40 g) ed è stata eluita usando un gradiente di 0.5% a 3.5% metanolo/diclorometano per 30 minuti (flusso = 40 ml/minuti) a fornire il composto del titolo. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido- d_6) δ 11.71 (s, 1H), 11.55 - 11.24 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 4.03 (dd, 4H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.07 (s, 5H), 2.77 (s, 3H), 2.30 - 1.92 (m, 9H), 1.77 (s, 2H), 1.31 (d, 4H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 295

N-[(3-cloro-4-{[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 2-(dimetilammino)cloruro di acetile con 2-metossicloruro di acetile nell'esempio 294D. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 10.35 - 9.94 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 3H), 7.05 (d, 3H), 6.63 (d, 1H), 6.37 - 6.32 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.01 (s, 6H), 2.73 (m, 4H), 2.55 (m, 5H), 2.19 (s, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.38 (s, 4H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 296

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloesil]metil}piperidin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 296A

terz-butile 4-((4,4-dimetil-2-ossocicloesil)metil)piperidina-1-carbossilato

Del 3,3-Dimetilcicloesanone (5.60 ml) è stato aggiunto a sodio bis(trimetilsilil)ammide (45.3 ml, 1M in tetraidrofurano), e la reazione è stata mescolata per 1 ora. È stato aggiunto terz-butile 4-(bromometil)piperidina-1-carbossilato (11.1 g) in dimetilsolfossido (30 ml), e la reazione è stata mescolata a 50°C per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, versata in acqua (300 ml), estratta tre volte con etere, e gli estratti combinati sono stati lavati tre volte con acqua, e fisiologica, asciugati con Na_2SO_4, filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel usando 5-20% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 296B

terz-butile 4-((2-(4-clorofenil)-2-idrossi-4,4-dimetilcicloesil)metil)piperidina-1-carbossilato

Del bromuro di (4-Clorofenil)magnesio (14.1 ml, 1M in etere) è stato aggiunto a dell'esempio 296A (3.25 g) in tetraidrofurano (40 ml) a -78°C, e la reazione è stata mescolata per 20 minuti, e quindi lasciata riscaldare a temperatura ambiente per tutta la notte. La reazione è stata bloccata con pH 7 tampone (20 ml), estratta con 2x etere, e gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con Na_2SO_4, filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel usando 1-20% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 296C

trans-4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloesil)metil)piperidina

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 296B all'esempio 1A nell'esempio 1B.

ESEMPIO 296D

Trans-metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloesil)metil)piperidin-1-il)benzoato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 296C all'esempio 263G nell'esempio 263H.

ESEMPIO 296E

Acido trans-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloesil)metil)piperidin-1-il)benzoico

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 296D all'esempio 3I nell'esempio 3J.

ESEMPIO 296F

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloesil]metil}piperidin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 296E all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.36 (br s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.38 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.12 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

ESEMPIO 297

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-{[6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]solfonil}benzammide

ESEMPIO 297A

6-((tetraidro-2H-piran-4-il)metossi)-5-(trifluorometil)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 288E con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 24A.

ESEMPIO 297B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-{[6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]solfonil}benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 297A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.49 (s, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.26 (d, 1 H), 7.05 (d, 2 H), 6.61 (dd, 1 H), 6.28 (dd, 1 H), 6.24 (d, 1 H), 4.24 (d, 2 H), 3.86 (dd, 2 H),

3.30 (m, 4 H), 3.00 (s, 4 H), 2.73 (s, 2 H), 2.16 (m, 6 H), 1.97 (m, 2 H), 1.61 (dd, 2 H), 1.33 (m, 4 H), 0.93 (s, 6 H).

ESEMPIO 298

N-({5-cloro-6-[(trans-4-idrossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 298A

6-((trans-4-(terz-butildimetilsililossi)cicloesil)metossi)-5-cloropiridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (trans-4-(terz-butildimetilsililossi)cicloesil)metanolo con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo e l'esempio 40A all'esempio 36A nell'esempio 36B.

ESEMPIO 298B

N-({5-cloro-6-[(trans-4-idrossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 298A all'esempio 11B nell'esempio 11D. Dopo la reazione era finita, il solvente è stato rimosso, e il residuo è stato trattato con 1:1 acido trifluoroacetico/diclorometano per due ore. I solventi sono stati rimossi, e il residuo è stato purificato mediante sistema Gilson Prep HPLC a fase inversa con una colonna Fenomenex prep (Luna, 5 µ, C18(2), 250X21.20 mm, 5 Å) eluendo con 20-80% acetonitrle in acqua con 0.1% acido trifluoroacetico a fornire il composto del titolo. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48-7.49 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.18 (d, 2H), 3.08 (s, 4H),

2.84 (s, 2H), 2.29 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.79-1.83 (m, 5H), 1.39 (t, 2H), 1.08-1.13 (m, 5H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 299

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 299A

3-ciano-4-((4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 37C con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 284A.

ESEMPIO 299B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 299A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.72 (s, 1H), 10.24 - 9.27 (m, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.31 (m, 3H), 7.07 (d, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.38 (d, 2H), 3.91 - 3.73 (m, 2H), 3.68 - 3.51 (m, 2H), 3.22 - 2.96 (m, 10H), 2.31 - 2.12 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.43 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 300

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(trans-4-metossicicloesil)metossi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 300A

6- ((trans -4-metossicicloesil)metossi)-5 - (trifluorometil)piridin- 3 - solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 288E con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide e l'esempio 121A con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 300B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(trans-4-metossicicloesil)metossi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 300A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.50 (s, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 7.27 (d, 1 H), 7.05 (d, , 2 H), 6.61 (dd, 1 H), 6.28 (dd, 1 H), 6.24 (d, 1 H), 4.20 (d, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.03 (m, 5 H), 2.73 (s, 2 H), 2.18 (m, 6 H), 1.98 (m, 5 H), 1.80 (m, 3 H), 1.39 (t, 2 H), 1.09 (m, 4 H), 0.93 (s, 6 H).

ESEMPIO 301

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(cis-4-metossicicloesil)metossi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}solfonil)-2- (1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 301A

6-((cis-4-metossicicloesil)metossi)-5-(trifluorometil)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 288E con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide e l'esempio 121A con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 301B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(cis-4-metossicicloesil)metossi]-5 - (trifluorometil)piridin- 3 -il}solfonil)-2- (1H-pirrolo[2,3b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 301A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.49 (m, 1 H), 8.54 (m, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.27 (d, 1 H), 7.04 (d, 2 H), 6.61 (dd, 1 H), 6.29 (dd, 1 H), 6.24 (d, 1 H), 4.20 (d, 2 H), 3.37 (m, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 3.00 (s, 4 H), 2.73 (s, 2 H), 2.18 (m, 6 H), 1.96 (s, 2 H), 1.80 (m, 3 H), 1.50 (dd, 2 H), 1.37 (m, 6 H), 0.93 (s, 6 H).

ESEMPIO 302

N-({5-cloro-6-[(4,4-difluoro-1-idrossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 302A

4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperidina

Dell'esempio 296B (1.0 g) è stato mescolato in diclorometano (15 ml) e acido trifluoroacetico (15 ml) a 35°C per 48 ore. La miscela è stata concentrata, ripresa in diclorometano (100 ml), e mescolata, ed è stata aggiunta lentamente una soluzione satura di Na_2CO_3 (20 ml). La soluzione è stata separata e lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4, filtrato e concentrato a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 302B

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperidin-1-il)benzoato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 302A all'esempio 263G nell'esempio 263H.

ESEMPIO 302C

Acido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperidin-1-il)benzoico

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 302B all'esempio 3I nell'esempio 3J.

ESEMPIO 302D

1,1-difluoro4-metilenecicloesano

Del butillitio (12.32 ml, soluzione 2.5 M in esani) è stato aggiunto a una soluzione di cloruro di metiltrifenilfosfonio (9.63 g) in tetraidrofurano (50 ml) a 0°C, e la reazione è stata mescolata per 5 minuti. E' stato quindi aggiunto del 4,4-Difluorocicleoesanone (3.76 g) in diossano (150 ml), e la reazione è stata mescolata per 30 minuti. E' stata aggiunta acqua (3 ml), e quindi è stato aggiunto lentamente esano (150 ml), la reazione è stata filtrata, e la soluzione portata avanti.

ESEMPIO 302E

4,4-difluoro-1-(idrossimetil)cicloesanolo

Alla soluzione dell'esempio 302D è stata aggiunta acqua (75 ml), quindi sono stati aggiunti N-mettilmorfolin-N-ossido (6.4 ml, soluzione al 50% in acqua) e OsO_4 (14.2 g, soluzione 2.5 peso % in terz-butanolo), e la reazione è stata mescolata per 96 ore a 50°C. La soluzione è stata raffreddata a temperatura ambiente, trattata con soluzione acquosa satura $Na_2S_7O_3$ (100 ml) per 30 minuti, e quindi acidificata con HCl acquoso concentrato. La soluzione è stata quindi estratta tre volte con etil acetato, e gli strati organici sono stati combinati, lavati con 1M HCl, e fisiologica, e concentrati. La miscela

grezza è stata cromatografata su silica gel usando 10-100% etil acetato in esani, e quindi 5% metanolo in etil acetato a dare il prodotto.

ESEMPIO 302F

5-cloro-6-((4,4-difluoro-1-idrossicicloesil)metossi)piridin-3-solfonammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 302E con tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo e l'esempio 40A per 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 24A.

ESEMPIO 302G

N-({5-cloro-6-[(4,4-difluoro-1-idrossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 302C all'esempio 1E e l'esempio 302F all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (br s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.52 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.31 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (m, 2H).

ESEMPIO 303

N-[(3-cloro-4-{[trans-4-(morfolin-4-il)cicloesil]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 303A

trans-4-morfolinocicloesil)metanolo

A del *terz*-butile trans-4-(idrossimetil)cicloesilcarbammato (0.500 g) è stato aggiunto cloruro di idrogeno (4.0M in diossano, 2.2 ml) e la reazione è stata mescolata per 1 ora

e concentrata. Il solido risultante è stato disciolto in acetonitrile (4 ml) e trattato con N,N-diisopropiletilammina (1.523 ml) seguito da 1-bromo-2-(2-bromoetossi)etano (0.556 g) e scaldato a 60°C. Dopo mescolamento per tutta la notte la reazione è stata concentrata, caricata su silica gel (Reveleris 40 g) ed eluita usando un gradiente di 1% a 10% metanolo/diclorometano per 30 minuti (flusso = 40 ml/min) a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 303B

3-cloro-4-(((1r,4r)-4-morfolinocicloesil)metossi)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 303A con (4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metanolo nell'esempio 283A.

ESEMPIO 303C

N-[(3-cloro-4-{[trans-4-(morfolin-4-il)cicloesil]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 303B all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 10.96 - 10.59 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (dd, 3H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.15 - 6.99 (m, 3H), 6.65 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.04 (s, 4H), 2.73 (s, 7H), 2.18 (s, 6H), 1.93 (m, 6H), 1.80 - 1.65 (m, 1H), 1.32 (m, 6H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 304

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(1,3-tiazol-5-ilmetil)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

A una soluzione dell'esempio 291E (95 mg) in diclorometano (2 ml) e acido acetico (0.5 ml) è stato aggiunto tiazolo-5-carbaldeide (13 mg) seguito da triacetossiboroidruro di sodio (35 mg). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata diluita con diclorometano (300 ml) e lavata con $NaHCO_3$ acquoso acqua, e fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Filtrazione ed evaporazione del solvente ha dato il prodotto grezzo che è stato disciolto in dimetilsolfossido/metanolo (6 ml, 1:1) e caricato su Gilson, C18(100A) 250x121.2 mm(10micron), con 30% acetonitrile a 65% acetonitrile per 40 minuti. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.57 (m, 2 H), 8.03 (d, 1 H), 7.78 (m, 2 H), 7.49 (m, 3 H), 7.35 (m, 2 H), 7.02 (m, 3 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.38 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 4.00 (s, 2 H), 3.05 (d, 4 H), 2.73 (m, 2 H), 2.60 (m, 2 H), 2.18 (m, 7 H), 1.95 (s, 2 H), 1.79 (m, 3 H), 1.37 (m, 3 H), 0.92 (s, 6 H), 0.45 (m, 4 H).

ESEMPIO 305

N-({3-cloro-4-[(trans-4-idrossicicloesil)metossi]fenil} solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 305A

3-cloro-4-((trans-4-idrossicicloesil)metossi)benzensolfonammide

Del (Trans-4-(terz-butildimetilsililossi)cicloesil)metanolo (275 mg, preparato secondo le procedure WO 2008/124878) e 3-cloro-4-fluorobenzensolfonammide (259 mg) in tetraidrofurano (15 ml) sono stati trattati con idruro di sodio (180 mg, 60%) per tutta la notte. La reazione è stata bloccata con acqua (1 ml) e acido trifluoroacetico (4 ml) è stato aggiunto. La miscela risultante è stata mescolata per 1 ora e concentrata. Il residuo è stato triturato con acqua e metanolo a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 305B

N-({3-cloro-4-[(trans-4-idrossicicloesil)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 305A al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.71 (s, 1 H), 11.38 (s, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.76 (dd, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.51 - 7.55 (m, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.34 (d, 2 H), 7.18 (d, 1 H), 7.04 (d, 2 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.42 (dd, 1 H), 6.18 (d, 1 H), 4.54 (d, 1 H), 3.91 (d, 2 H), 3.07 (s, 4 H), 2.75 (s, 2 H), 2.17 (d, 6 H), 1.95 (s, 2 H), 1.78 - 1.90 (m, 4 H), 1.63 - 1.75 (m, 1 H), 1.38 (t, 2 H), 1.00 - 1.25 (m, 4 H), 0.92 (s, 6 H).

ESEMPIO 306

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-cloro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 306A

3-cloro-4-((tetraidro-2H-piran-4-il)metilammino)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 4-fluoro-3-clorobenzensolfonammide con 4-cloro-3-nitrobenzensolfonammide, (tetraidro-2H-piran-4-il)metanammina per 4-metilpiperazin-1-ammina diidrocloruro e base di Hunig con N^1,N^1,N^2,N^2-tetrametiletano-1,2-diammina nell'esempio 6A.

ESEMPIO 306B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-cloro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 306A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.80 (s, 1H), 11.17 (br s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.40 (t, 1H), 6.16 (d, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.06 (br m, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.17 (br m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.59 (br m, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.20 (ddd, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 307

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-(trifluorometil)fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 307A

4-((4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi)-3-(trifluorometil)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzensolfonammide con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide e l'esempio 37C con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 307B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-(trifluorometil)fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 307A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (400 MHz, piridina-d_5) δ 13.07 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.21 (d, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.78 (td, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.95 (m, 6H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 308

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(2,2,2-trifluoroetil)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 308A

4-(3-(ciclopropilammino)propilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

A una soluzione dell'esempio 291C (4.14 g) in diclorometano (10 ml) è stato aggiunto acido trifluoroacetico(10 ml). La miscela è stata mescolata per 2 ore. La miscela è stata concentrata sotto vuoto e il residuo è stato disciolto in diclorometano (300 ml) e lavata con $NaHCO_3$ acquoso, acqua, e fisiologica e asciugato con Na_2SO_4. Filtrazione ed evaporazione del solvente hanno dato il composto del titolo.

ESEMPIO 308B

4-(3-(ciclopropil(2,2,2-trifluoroetil)ammino)propilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

A una soluzione dell'esempio 308A (314 mg) in diclorometano (6 ml) sono stati aggiunti 2,2,2-trifluoroetile trifluorometansolfonato (255 mg) e N,N-diisopropiletilammina (258 mg). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata diluita con diclorometano (300 ml) e lavata con $NaHCO_3$ acquoso, acqua, fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Filtrazione ed evaporazione del solvente hanno dato il composto del titolo.

ESEMPIO 308C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(2,2,2-trifluoroetil)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 308B all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-

d_6) δ 11.67 (s, 1 H), 11.38 (m, 1 H), 8.55 (d, 2 H), 8.03 (d, 1 H), 7.81 (dd, 1 H), 7.50 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.05 (m, 3 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.38 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 3.07 (m, 4 H), 2.82 (m, 4 H), 2.18 (m, 7 H), 1.38 (m, 2 H), 0.92 (s, 6 H), 0.44 (m, 4 H).

ESEMPIO 309

N-[(3-cloro-4-{[1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

A una soluzione dell'esempio 294B (0.150 g) in diclorometano (2 ml) è stato aggiunto acido trifluoroacetico (1 ml). Dopo mescolamento per 1 ora la reazione è stata concentrata e asciugata sotto vuoto spinto. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (2 ml) e trattato con triacetossiboroidruro di sodio (0.050 g) e ossetan-3-one (0.017 g) e mescolato per tutta la notte a temperatura ambiente. La reazione è stata bloccata con $NaHCO_3$ acquoso saturo (20 ml) ed estratta in diclorometano (50 ml). Lo strato organico è stato separato, lavato con fisiologica (25 ml), asciugato con Na_2SO_4, filtrato e concentrato. La cromatografia su silica gel (Reveleris 40 g) eluendo con un gradiente di 0.5% a 5% metanolo/diclorometano per 30 minuti (flusso = 40 ml/min) ha dato il composto del titolo. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido- d_6) δ 11.70 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.87 (d1H), 7.75 (dd, 1H), 7.61 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.26 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.14 - 6.97 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.51 (dt, 4H), 3.99 (d, 2H), 3.56 - 3.32 (m, 1H), 3.06 (s, 4H), 2.89 - 2.68 (m, 4H), 2.16 (d, 6H), 2.01 - 1.69 (m, 7H), 1.50 - 1.07 (m, 4H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 310

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3,5-difluoro-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 310A

3,5-difluoro-4-((4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi)benzensolfonammide

Dell'esempio 37C (0.423 g) in tetraidrofurano (30 ml) è stato trattato con NaH (60% dispersione in olio) (0.480 g), mescolato 20 minuti a temperatura ambiente, trattato con 3,4,5-trifluorobenzensolfonammide (0.633 g) e mescolato 30 minuti. N,N-E' stata aggiunta dimetilacetammide (15 ml) per aumentare la solubilità dei reagenti ed è stato continuato il mescolamento per tutta la notte a temperatura ambiente. Sono stati aggiunti altro NaH (60% dispersione in olio) (0.480 g) e N,N-dimetilacetammide (15 ml) e la miscela è stata scaldata per tutta la notte a 50°C. La reazione è stata bloccata con soluzione acquosa satura di NH_4Cl e quindi divisa tra soluzione acquosa satura di NH_4Cl ed etil acetato. Lo strato organico è stato lavato con acqua e fisiologica, asciugato ($MgSO_4$), filtrato e concentrato. Il concentrato è stato cromatografato su silica gel funzionalizzato con ammina con 0-2% metanolo in CH_2Cl_2 come eluente. Il residuo è stato ulteriormente purificato mediante HPLC a fase inversa su una colonna C18 usando un gradiente di 10-70% acetonitrile/0.1% acido trifluoroacetico in acqua a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 310B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3,5-difluoro-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 310A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 4.26 (d, 2H), 3.85 (dd, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 311

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(ossetan-3-il)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 311 A

4-(3-(ciclopropil(ossetan-3-il)ammino)propilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

A una soluzione dell'esempio 308A (314 mg) in diclorometano (5 ml) è stato aggiunto ossetan-3-one (72 mg) seguito da triacetossiboroidruro di sodio (318 mg). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata diluita con diclorometano (300 ml) e lavata con $NaHCO_3$ acquoso, acqua e fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Dopo filtrazione, l'evaporazione del solvente ha dato il composto grezzo del titolo.

ESEMPIO 311B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(ossetan-3-il)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 311A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (s, 1 H), 11.37 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.49 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.03 (m, 3 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.38 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 4.48 (t, 2 H), 3.98 (m, 1 H), 3.37 (m, 2 H), 3.06 (m, 4 H), 2.73 (d, 2 H), 2.59 (m, 2 H), 2.23 (m, 6 H), 1.95 (s, 2 H), 1.74 (m, 3 H), 1.38 (t, 2 H), 0.92 (s, 6 H), 0.41 (m, 4 H).

ESEMPIO 312

N-[(3-cloro-4-{[1-(1-metil-L-prolil)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

A dell'esempio 294B (0.065 g) sono stati aggiunti cloruro di idrogeno (4.0M in diossano, 0.339 ml) e alcune gocce di metanolo. Dopo 30 minuti, la reazione è stata concentrata, e sono stati aggiunti acido (S)-1-metilpirrolidin-2-carbossilico (0.013 g), N^1-((etilimino)metilene)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diammina idrocloruro (0.026 g), sospeso

in diclorometano (0.5 ml) seguiti da diisopropiletilammina (0.036 ml). La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente. Dopo mescolamento per tutta la notte, la miscela di reazione è stata caricata su silica gel (Reveleris 40g) ed è stata eluita usando un gradiente di 1% a 10% metanolo (contenente 1N NH_3)/diclorometano per 30 minuti (flusso = 40 ml/minuti) a fornire il composto del titolo. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido- d_6) δ 11.51 (s, 1H), 10.00 - 9.22 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.31 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.17 - 2.89 (m, 8H), 2.73 (s, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.18 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.39 (s, 2H), 1.22 (m, 2H), 0.96 (m, 6H).

ESEMPIO 313

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3,4-difluoro-5-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 313A

3,4-difluoro-5-((4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato ottenuto come sottoprodotto nell'esempio 310A.

ESEMPIO 313B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3,4-difluoro-5-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 313A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (400 MHz, piridina-d_5) δ 13.05 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.12 (d, 2H), 3.83 (m, 2H),

3.75 (m, 2H), 3.08 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 314

N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 314A

(S)-5-cloro-6-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Una soluzione dell'esempio 244B (250 mg), metanolo anidro (6 ml), (1-etossiciclopropossi)trimetilsilano (0.474 ml), e acido acetico (0.509 ml) è stata scaldata a 70 °C per 30 minuti. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, del cianoboroidruro di sodio (112 mg) è stato aggiunto e la miscela è stata mescolata per 18 ore. E' stato aggiunto altro cianoboroidruro di sodio (75 mg) ed è stato continuato il mescolamento 18 ore. La reazione è stata concentrata e il residuo è stato diviso tra cloruro di metilene e soluzione satura di bicarbonato di sodio. Il prodotto grezzo è stato isolato dallo strato asciugato di cloruro di metilene ed è stato purificato su silica gel ed è stato eluito con un gradiente a passaggi 1, 2.5, 5, 10% metanolo in cloruro di metilene a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 314B

N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 314A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (400 MHz, piridin- d_5) δ 12.98 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 - 7.64 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.62 - 4.57 (m, 1H), 4.51 - 4.47 (m, 1H),

3.99 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 5H), 2.77 (s, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 4H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (m, 6H), 0.48 - 0.3 (m, 4H).

ESEMPIO 315

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 302C all'esempio 1E e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 11.35 (br s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.45-7.57 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.23 (m, 4H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 316

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-N-{[3-cloro-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 316A

3-cloro-4-((tetraidro-2H-piran-4-il)metossi)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo con (4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metanolo nell'esempio 283A.

ESEMPIO 316B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-N-{[3-cloro-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 302C all'esempio 1E e l'esempio 316A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.77 (s, 1H), 11.35 (br s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.38 (m, 4H), 0.92 (s, 6H), 0.75 (m, 2H).

ESEMPIO 317

metile 2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]metile}morfolin-4-carbossilato

ESEMPIO 317A

metile 2-((2-nitro-4-solfamoilfenilammino)metil)morfolin-4-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo metile cloroformato con ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 317B

metile 2-{[(4-{ [4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]metile}morfolin-4-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 317A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.84 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H),

6.91 (bs, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.29-4.03 (m, 1H),3.89-3.70 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3..55-3.38 (m, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.96 (dt, 1H), 2.86 (dd, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 318

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide

ESEMPIO 318A

N-etil-N-metil-2-((2-nitro-4-solfamoilfenilammino)metil)morfolin-4-carbossammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo cloruro di *N*-metil-*N*-etile carbammile con ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 318B

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 318A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.75 (d, 1H), 3.62 (dt, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.21 (q, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.99 (dt, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.06 (t, 3H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 319

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(metilsolfonil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 319A

4-((4-(metilsolfonil)morfolin-2-il)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo cloruro di metansolfonile con ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 319B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(metilsolfonil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 319A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.25 (d, 1H), 8.84 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.99 (m, 1H),3.92-3.88 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 320

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclobutil(ciclopropil)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 320A

4-(3-(ciclobutil(ciclopropil)ammino)propilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

A una soluzione dell'esempio 308A (314 mg) in diclorometano (5 ml) è stato aggiunto ciclobutanone (70 mg) seguito da triacetossiboroidruro di sodio (318 mg). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata diluita con diclorometano (300 ml) e lavata con $NaHCO_3$ acquoso, acqua e fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Dopo filtrazione, l'evaporazione del solvente ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 320B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclobutil(ciclopropil)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 320A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (s, 1 H), 8.70 (m, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.49 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.03 (m, 3 H), 6.66 (dd, 1 H), 6.38 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 3.37 (q, 2 H), 3.06 (m, 4 H), 2.73 (s, 2 H), 2.63 (m, 2 H), 2.21 (m, 8 H), 1.82 (m, 3 H), 1.53 (m, 2 H), 1.38 (t, 2 H), 0.94 (m, 6 H), 0.41 (m, 4 H).

ESEMPIO 321

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorocicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 321A

etile 5,5-difluoro-2-ossocicloesancarbossilato

A una soluzione di dietile 4,4-difluoroeptanodioato (4.3 g) in toluene (50 ml) è stato aggiunto potassio 2-metilpropan-2-olate (2.87 g) e la reazione è stata mescolata per tutta la notte a temperatura ambiente. La reazione è stata bloccata con 1N HCl acquoso (100 ml) ed è stata estratta con dietil etere (150 ml). Lo strato di etere è stato lavato con fisiologica (50 ml), asciugato con solfato di magnesio, filtrato e concentrato. La

cromatografia su silica gel (Reveleris 40 g) eluendo con un gradiente di 1% a 5% etil acetato/esani ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 321B

etile 5,5-difluoro-2-(trifluorometilsolfonilossi)cicloes-1-enecarbossilato

A una soluzione dell'esempio 321A (2.37 g) in diclorometano (40 ml) a 0°C è stata aggiunta N,N-diisopropiletilammina (5.02 ml) seguita da anidride trifluorometansolfonica (2.33 ml) e la reazione è stata lasciata lentamente scaldare a temperatura ambiente. Dopo mescolamento per tutta la notte la reazione è stata bloccata con 10 ml di acqua e poi 1N HCl acquoso (100 ml). La reazione è stata estratta con diclorometano (3 x 75 ml), e gli organici combinati sono stati lavati con fisiologica (50 ml) e concentrati. La cromatografia su silica gel (Reveleris 40 g) eluendo con un gradiente di 1% a 25% etil acetato/esani ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 321C

etile 2-(4-clorofenil)-5,5-difluorocicloes-1-enecarbossilato

Una soluzione dell'esempio 321B (3.47 g), acido 4-clorofenilboronico (1.925 g) e fluoruro di cesio (3.43 g) in 30 ml di 1,2-dimetossietano e 15 ml di etanolo è stata degassata con azoto per 5 minuti. Del tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (0.237 g) è stato aggiunto e la reazione è stata scaldata a 70°C. La reazione è stata diluita con etere (200 ml) e lavata con 1N HCl acquoso (100 ml) e fisiologica (100 ml), asciugata con solfato di magnesio, filtrata e concentrata. La cromatografia su silica gel (Reveleris 40 g) eluendo con un gradiente di 1% a 8% etil acetato/esani per 40 minuti ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 321D

(2-(4-clorofenil)-5,5-difluorocicloes-1-enil)metanolo

A una soluzione dell'esempio 321C (1.84 g) in dietil etere (25 ml) a 0°C è stato aggiunto litio alluminio idruro (1.0M, 4.28 ml). La reazione è stata bloccata con l'aggiunta a gocce di acqua, poi è stato aggiunto 1N HCl acquoso (50 ml) e la reazione è stata diluita con dietil etere (100 ml). Lo strato organico è stato separato, lavato con fisiologica (50 ml) asciugato con solfato di magnesio, filtrata e concentrata a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 321E

2-(4-clorofenil)-5,5-difluorocicloes-1-enecarbaldeide

A una soluzione dell'esempio 321D (1.38 g) in diclorometano (25 ml) è stato aggiunto Dess-Martin periodinano (2.489 g) e la reazione è stata mescolata per 1 ora a temperatura ambiente. La reazione è stata bloccata con una soluzione 1N di NaOH acquoso (75 ml) e il prodotto è stato estratto in diclorometano (2 x 100 ml). Gli organici combinati sono stati lavati con fisiologica (75 ml), asciugati con solfato di magnesio, filtrati e concentrati. La cromatografia su silica gel (Reveris 80 g) eluendo con un gradiente di 1% a 10% etil acetato/esani per 40 minuti ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 321F

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorocicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 321E all'esempio 15E nell'esempio 15G.

ESEMPIO 321G

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorocicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoic acid

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 321F all'esempio 15G nell'esempio 15H.

ESEMPIO 321H

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorocicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 321G all'esempio 1E e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1G.. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido- d_6) δ 11.74 11.63 (m, 1H), 11.53 - 11.29 (m, 1H), 8.57 (d, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.49 (d, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.16 - 7.06 (m, 3H), 6.73 - 6.64 (m, 1H), 6.43 - 6.36 (m, 1H), 6.21 - 6.14 (m, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 3.29 (d, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.79 - 2.57 (m, 4H), 2.45 (dd, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.99 - 1.80 (m, 1H), 1.70 - 1.54 (m, 2H), 1.38 - 1.13 (m, 2H).

ESEMPIO 322

N-[(3-cloro-4-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 322A

terz-butile 4-fluoro-4-(idrossimetil)piperidina-1-carbossilato

Del 1-Terz-butile 4-etile 4-fluoropiperidina-1,4-dicarbossilato (2 g) è stato ripreso in tetraidrofurano (20 ml) e raffreddato in un bagno ghiacciato. Del litio alluminio idruro (1.0M in diossano, 5.09 ml) è stato aggiunto a gocce. La reazione è stata mescolata a temperatura ambiente per 2 ore. La reazione è stata bloccata con acqua e con una soluzione acquosa 1M di NaOH e quindi mescolata un'altra 1 ora a temperatura ambiente. La miscela è stata estratta con etil acetato, e gli estratti sono stati combinati e lavati con acqua e con fisiologica, asciugati con $MgSO_4$, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato usato senza altra purificazione.

ESEMPIO 322B

terz-butile 4-((2-cloro-4-solfamoilfenossi)metil)-4-fluoropiperidina-1-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 322A con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo e 3-cloro-4-fluorobenzensolfonammide con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 24A.

ESEMPIO 322C

3-cloro-4-((4-fluoropiperidin-4-il)metossi)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 322B all'esempio 1A nell'esempio 1B.

ESEMPIO 322D

3-cloro-4-((4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il)metossi)benzensolfonammide

A una soluzione dell'esempio 322C (830 mg) in tetraidrofurano (15 ml) e acido acetico (5 ml) sono stati aggiunti ossetan-3-one (163 mg) e MP-cianoboroidruro (2.38 mmol/g, 1.9 g). La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per tutta la notte. La reazione è stata quindi filtrata e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato impastato in etere e il prodotto solido è stato raccolto mediante filtrazione.

ESEMPIO 322E

N-[(3-cloro-4-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 322D all'esempio 1F e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.44(t, 2H), 4.24 (d, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.07 (br s, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.14 (m, 7H), 1.95 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 323

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-cloro-4-(tetraidrofuran-3-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 323A

3-cloro-4-((tetraidrofuran-3-il)metossi)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 4-fluoro-3-clorobenzensolfonammide con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide e (tetraidrofuran-3-il)metanolo con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A, tranne che qui, è stata usata dimetilformammide al posto di tetraidrofurano e la reazione è stata scaldata a 70° C per due giorni.

ESEMPIO 323B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-cloro-4-(tetraidrofuran-3-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 323A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.73 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.68 (m, 1H) 3.56 (m, 1H), 3.10 (br m, 4H), 2.85 (br s, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.32 (br m, 4H), 2.17 (br m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.40 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 324 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorocicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[(trans-4-idrossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 324A

4-((trans-4-idrossicicloesil)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 120A all'esempio 39B nell'esempio 39C.

ESEMPIO 324B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorocicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[(trans-4-idrossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 321G all'esempio 1E e l'esempio 324A all'esempio 1Fnell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.65 - 8.50 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.60 - 7.44 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 3.23 (t, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.70 (d4H), 2.44 (s, 2H), 2.33 - 1.94 (m, 6H), 1.78 (dd, 4H), 1.51 (d, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.16 - 0.92 (m, 2H).

ESEMPIO 325

N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-(ossetan-3-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 325A

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-(ossetan-3-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo ossetan-3-one con 1,3-difluoropropan-2-one nell'esempio 265G.

ESEMPIO 325B

Acido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-(ossetan-3-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 325A all'esempio 15G nell'esempio 15H.

ESEMPIO 325C

N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-(ossetan-3-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 325B all'esempio 1E e l'esempio 286A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.50 (dd, 4H), 4.26 (d, 2H), 3.85 - 3.69 (m, 2H), 3.61 (d, 3H), 3.05 (s, 4H), 2.69 (s, 2H), 2.37 (s, 4H), 2.17 (s, 6H), 2.04 (s, 2H), 1.87 (d, 4H), 1.49 (d, 6H).

ESEMPIO 326

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2R)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 326A

(R)-4-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 258E all'esempio 173A nell'esempio 173B.

ESEMPIO 326B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2R)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 326A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.88 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H),3.59 (dt, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.93 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.34 (dt, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.21 (t, 1H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.45-0.39 (m, 4H).

ESEMPIO 327

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 327A

(S)-4-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 259E all'esempio 173A nell'esempio 173B.

ESEMPIO 327B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 327A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.88 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H),

6.94 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H),3.59 (dt, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.93 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.34 (dt, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.21 (t, 1H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.45-0.39 (m, 4H).

ESEMPIO 328

4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 328A

spiro[2.5]ottan-5-one

] A una soluzione di 3-etossicicloes-2-enone (48.1 ml) in etere (1000 ml) è stato aggiunto isopropossido di titanio(IV) (110 ml) seguito dall'aggiunta di bromuro di etilmagnesio (357 ml) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata mescolata per 2 ore a temperatura ambiente ed è stata quindi bloccata con acqua (500 ml). Lo strato organico è stato separato (decantato) e lo strato acquoso è stato estratto con etere (3 x 300 ml). Gli estratti combinati sono stati parzialmente concentrati a circa 300 ml. E' stato aggiunto acido p-toluensolfonico monoidrato (3.0 g) e la miscela di reazione è stata mescolata per tutta la notte a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata quindi lavata con soluzione acquosa satura di $NaHCO_3$, asciugata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata. Il concentrato è stato purificato mediante distillazione frazionale (prima frazione b.p. 27°C a 23 torr (non prodotto), 2nda frazione (prodotto) b.p. 75°C a 8 torr).

ESEMPIO 328B

5-clorospiro[2.5]ott-5-ene-6-carbaldeide

Della N,N-dimetilformammide (2.1 ml) in diclorometano (3.2 ml) a -5 °C è stata trattata lentamente con $POCl_3$ (2.33 ml) mantenendo la temperatura del bagno a meno di 0°C.

Il bagno di raffreddamento è stato rimosso e la miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per 30 minuti. La miscela di reazione è stata riportata nel bagno di raffreddamento e l'esempio 328A (2.484 g) in diclorometano (4 ml) è stato aggiunto lentamente alla miscela di reazione. La miscela di reazione è stata scaldata a 45°C per 15 ore, raffreddata a temperatura ambiente e quindi versata in una miscela di ghiaccio e soluzione acquosa satura di sodio acetato. Dopo scioglimento del ghiaccio, la miscela è stata estratta con dietil etere. Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione acquosa satura di $NaHCO_3$ e fisiologica, asciugati ($MgSO_4$), filtrati e concentrati. Il concentrato è stato cromatografato con 0-10% CH_2Cl_2 in esani, quindi 25% CH_2Cl_2 in esani e quindi 100% CH_2Cl_2 come eluenti.

ESEMPIO 328C

5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-ene-6-carbaldeide

Dell'esempio 328B (2.9 g), acido 4-clorofenilboronico (2.87 g), acetato di palladio(II) (0.103 g), K_2CO_3 (5.28 g) e bromuro di tetrabutilammonio (4.93 g) sono stati combinati in una bottiglia a fondo tondo da 100-ml con acqua (17.0 ml). La bottiglia è stata irrorata con azoto e mescolata a 45°C per 14 ore. La miscela di reazione è stata divisa tra fisiologica e dietil etere. Lo strato organico è stato lavato con fisiologica, asciugato ($MgSO_4$), filtrato attraverso un tampone di celite, concentrato e cromatografato su silica gel con 0 a 2% etil acetato in esani come eluente.

ESEMPIO 328D

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il)metil)piperazin-1-il)benzoato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 15F con terz-butile piperazina carbossilato e l'esempio 328C con 4-clorobifenil-2-carbossaldeide nell'esempio 1A.

ESEMPIO 328E

Idrocloruro dell'acido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Dell'esempio 328D (0.85 g) in una miscela di tetraidrofurano (4.8 ml), metanolo (2.4 ml) e acqua (2.4 ml) è stato trattato con $LiOH•H_2O$ (0.184 g) e scaldato per tutta la notte a 50°C. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, concentrata per rimuovere tetraidrofurano e metanolo e acidificata con HCl acquoso 1N causando precipitazione del prodotto. Il solido è stato raccolto mediante filtrazione, sciacquato con acqua e asciugato per tutta la notte in un forno sotto vuoto a 80°C a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 328F

4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 328E all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.07 (s, 1H), 9.32 (d, 1H), 8.68 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.51 (m, 2H), 3.97 (dd, 2H), 3.30 (td, 2H), 3.16 (t, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.37 (t, 2H), 2.16 (m, 4H), 2.11 (s, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.58 (dd, 2H), 1.45 (t, 2H), 1.32 (qd, 2H), 0.38 (s, 4H).

ESEMPIO 329

N-{[5-cloro-6-({4-[ciclopropil(ossetan-3-il)ammino]cicloesil}metossi)piridin-3-il]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 329A

etile 4-(ciclopropilammino)cicloesancarbossilato

A una soluzione di etile 4-ossocicloesancarbossilato (3.4 g) in diclorometano (30 ml) è stata aggiunta ciclopropanammina (1.14 g) seguita da triacetossiboroidruro di sodio (4.24 g). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata diluita con diclorometano (300 ml) e lavata con 2N NaOH, acqua, fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Filtrazione ed evaporazione del solvente hanno dato il composto del titolo.

ESEMPIO 329B

etile 4-(ciclopropil(ossetan-3-il)ammino)cicloesancarbossilato

A una soluzione dell'esempio 329A (1.05g) in diclorometano (10 ml) è stato aggiunto ossetan-3-one (0.358 g) seguito da triacetossiboroidruro di sodio (1.05 g). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata diluita con diclorometano (300 ml) e lavata con 2N NaOH acquoso, acqua, fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Filtrazione ed evaporazione del solvente hanno dato il composto del titolo.

ESEMPIO 329C

(4-(ciclopropil(ossetan-3-il)ammino)cicloesil)metanolo

A una soluzione dell'esempio 329B (1.2 g) in tetraidrofurano (20 ml) è stato aggiunto litio alluminio idruro (0.681 g). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. Una soluzione 2N di NaOH è stata aggiunta a gocce alla miscela di reazione. La miscela è stata quindi diluita con etil acetato (300 ml) e lavata con acqua, fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Filtrazione ed evaporazione del solvente hanno dato il composto del titolo.

ESEMPIO 329D

5-cloro-6-((4-(ciclopropil(ossetan-3-il)ammino)cicloesil)metossi)piridin-3-solfonammide

A una soluzione dell'esempio 329C (706 mg) in N,N-dimetilformammide (6 ml) è stato aggiunto NaH (60% in olio minerale, 300 mg) . La miscela è stata mescolata per 30 minuti, e quindi è stata aggiunta 5,6-dicloropiridin-3-solfonammide (706 mg). La miscela

è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata versata su NH_4Cl acquoso ed estratta con etil acetato (3x 200 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua, fisiologica e asciugati con Na_2SO_4. Dopo filtrazione ed evaporazione del solvente il residuo è stato caricato su una cartuccia di silica gel ed eluito con 5 a 10% 7N NH_3 in metanolo in diclorometano a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 329E

N-{[5-cloro-6-({4-[ciclopropil(ossetan-3-il)ammino]cicloesil}metossi)piridin-3-il]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 329D all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.64 (s, 1 H), 8.50 (m, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.51 (m, 3 H), 7.35 (d, 2 H), 7.04 (d, 2 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.38 (m, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 4.70 (m, 2 H), 4.43 (t, 3 H), 4.19 (m, 2 H), 3.12 (m, 4 H), 2.84 (m, 2 H), 2.19 (m, 6 H), 1.96 (s, 3 H), 1.77 (m, 3 H), 1.38 (m, 7 H), 0.93 (s, 6 H), 0.44 (m, 4 H).

ESEMPIO 330

4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 328E all'esempio 3J e l'esempio 218A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (400 MHz, piridina-d_5) δ 13.01 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.88 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.58 (td, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.93 (d, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.35 (m, 3H), 2.19 (m, 5H), 2.11 (s, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.45 (t, 2H), 0.42 (m, 8H).

ESEMPIO 331

N-({-cloro-4-[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 331A

***terz*-butile 2-((2-cloro-4-solfamoilfenossi)metil)morfolin-4-carbossilato**

A una soluzione di *terz*-butile 2-(idrossimetil)morfolin-4-carbossilato (0.478 g) in N,N-dimetilformammide anidra (5 ml) è stato aggiunto idruro di sodio (0.280 g). La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per 30 minuti, seguita da aggiunta di 3-cloro-4-fluorobenzensolfonammide (0.419 g). La miscela è stata mescolata a 40°C per tutta la notte. La reazione è stata bloccata con acqua (10 ml), e la miscela è stata portata a ~pH 7 ed estratta con etil acetato. Il prodotto grezzo è stato purificato su una colonna di silica gel eluendo con 60% etil acetato in esano a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 331B

3-cloro-4-(morfolin-2-ilmetossi)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 331A all'esempio 113A nell'esempio 134A.

ESEMPIO 331C

3-cloro-4-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metossi)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 331B all'esempio 173A nell'esempio 173B.

ESEMPIO 331D

N-({3-cloro-4-[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-l-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 331C all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.04 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.58 (dt, 1H), 3.06 (m, 5H), 2.77 (s, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.40-2.20 (m, 4H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.41 (m, 4H).

ESEMPIO 332

N-[(3-cloro-4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 332A

terz-butile 2-((2-cloro-4-solfamoilfenilammino)metil)morfolin-4-carbossilato

Una soluzione di 3-cloro-4-fluorobenzensolfonammide (1.0 g), terz-butile 2-(amminometil)morfolin-4-carbossilato (1.135 g) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (1.246 ml) in dimetilsolfossido (15 ml) è stata mescolata a 115°C per 72 ore. La miscela è stata concentrata, e il residuo è stato purificato su una colonna di silica gel eluendo con 60% etil acetato a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 332B

3-cloro-4-(morfolin-2-ilmetilammino)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 332A all'esempio 113A nell'esempio 134A.

ESEMPIO 332C

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 332B all'esempio 173A nell'esempio 173B.

ESEMPIO 332D

N-[(3-cloro-4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metilpiperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 332C all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.05 (s, 1H), 8.45 (m, 2H), 8.21 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.54 (dt, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.94 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.68 (d, 1H), 2.32 (dt, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.41 (m, 4H).

ESEMPIO 333

2-{[(2-cloro-4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}fenil)ammino]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide

ESEMPIO 333A

2-((2-cloro-4-solfamoilfenilammino)metil)-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 332B all'esempio 134A e cloruro di N-metil-N-etile carbammile con ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 333B

2-{[(2-cloro-4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}fenil)ammino]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 333A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.05 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.45 (s,

1H), 8.20 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.43 (m, 1H), 3.83 (d, 2H),3.73 (d, 1H), 3.59 (dt, 1H), 3.41-3.35 (m, 3H), 3.20 (q, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.95 (t, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.04 (t, 3H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 334

(2S)-2-{ [(3-cloro-5-{ [4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pinolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}piridin-2-il)ossi]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide

ESEMPIO 334A

(S)-2-((3-cloro-5-solfamoilpiridin-2-ilossi)metil)-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 244B all'esempio 134A e cloruro di N-metil-N-etile carbammile con ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 334B

(2S)-2-{[(3-cloro-5-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}piridin-2-il)ossi]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 334A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 12.98 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.58 (dd, 1H),4.47 (dd, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.63 (dt, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.22 (q, 2H), 3.07 (m, 4H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.07 (t, 3H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 335

N-[(5-cloro-6-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 335A

terz-butile 2-((3-cloro-5-solfamoilpiridin-2-ilammino)metil)morfolin-4-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 40A con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide e terz-butile 2-(amminometil)morfolin-4-carbossilato con (tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 335B

5-cloro-6-(morfolin-2-ilmetilammino)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 335A all'esempio 113A nell'esempio 134A.

ESEMPIO 335C

5-cloro-6-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metilammino)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 335B all'esempio 173A nell'esempio 173B.

ESEMPIO 335D

N-[(5-cloro-6-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 335C all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.02 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 8.49 (d,

1H), 8.43 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 3.92 (m, 1H),3.84 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.54 (dt, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.99 (d, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.68 (d, 1H), 2.32 (dt, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.12 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H), 0.40 (m, 4H).

ESEMPIO 336

2-{[(3-cloro-5-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}piridin-2-il)ammino]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide

ESEMPIO 336A

2-((3-cloro-5-solfamoilpiridin-2-ilammino)metil)-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 335B all'esempio 134A e cloruro di N-metil-N-etile carbammile con ioduro di metile nell'esempio 134B.

ESEMPIO 336B

2-{[(3-cloro-5-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}piridin-2-il)ammino]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 336A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.03 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 3.96 (m, 1H),3.90-3.70 (m, 4H), 3.59 (dt, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.17 (q, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.95 (dt, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.03 (t, 3H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 337

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 337A

metile 4,4-dimetil-2-(trifluorometilsolfonilossi)cicloes-1-enecarbossilato

Ad una sospensione di NaH lavato in esano (17 g) in diclorometano (700 ml) è stato aggiunto 5,5-dimetil-2-metossicarbonilcicloesanone (38.5 g) a gocce a 0°C. Dopo mescolamento per 30 minuti, la miscela è stata raffreddata a -78°C ed è stata aggiunta anidride trifluorometansolfonica (40 ml). La miscela di reazione è stata scaldata a temperatura ambiente e mescolata per 24 ore. Lo strato organico è stato lavato con fisiologica, asciugato (Na_2SO_4), filtrato e concentrato a dare il prodotto.

ESEMPIO 337B

metile 2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enecarbossilato

Dell'esempio 337A (62.15g), acido 4-clorofenilboronico (32.24 g), CsF (64 g) e tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (2g) in 2:1 dimetossietano /metanolo (600 ml) sono stati scaldati a 70°C per 24 ore. La miscela è stata concentrata. È stato aggiunto etere (4x 200 ml) e la miscela è stata filtrata. La soluzione combinata di etere è stata concentrata a dare il prodotto.

ESEMPIO 337C

(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metanolo

Ad una miscela di $LiBH_4$ (13g), ESEMPIO 337B (53.8 g) ed etere (400 ml), è stato aggiunto metanolo (25 ml) lentamente con una siringa. La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per 24 ore. La reazione è stata bloccata con 1N HCl raffreddando con ghiaccio. La miscela è stata diluita con acqua ed estratta con etere

(3x 100 ml). Gli estratti sono stati asciugati (Na_2SO_4), filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 0-30% etil acetato/esani.

ESEMPIO 337D

terz-butile 4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazina-1-carbossilato

È stato aggiunto cloruro di mesile (7.5 ml) mediante siringa all'esempio 337C (29.3 g) e trietilammina (30 ml) in CH_2Cl_2 (500 ml) a 0^0C, e la miscela è stata mescolata per 1 minuto. È stata aggiunta N-t-butossicarbonilpiperazina (25 g) e la miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per 24 ore. La sospensione è stata lavata con fisiologica, asciugata, (Na_2SO_4), filtrata e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 10-20% etil acetato/esani.

ESEMPIO 337E

1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazina

Dell'esempio 337D (1 g) è stato mescolato in diclorometano (10 ml), acido trifluoroacetico (10 ml), e trietilsilano (1 ml) per 1 ora. La miscela è stata concentrata, ripreso in una miscela di diclorometano (100 ml) e soluzione acquosa satura di Na_2CO_3 (20 ml) e mescolata per 10 minuti. Gli strati sono stati separati, e lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4, e concentrato a dare il prodotto.

ESEMPIO 337F

5-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Ad una miscela di 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (15.4 g) in tetraidrofurano (250 ml) è stata aggiunta litio esametildisilazide 1M in tetraidrofurano (86 ml), e dopo 10 minuti, TIPS-Cl (triisopropilclorosilano) (18.2 ml) è stato aggiunto. La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per 24 ore. La reazione è stata diluita con etere, e la soluzione risultante è stata lavata due volte con acqua. Gli estratti sono stati asciugati (Na_2SO_4),

filtrata e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 10% etil acetato/esani.

ESEMPIO 337G

1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-olo

Ad una miscela dell'esempio 337F (24.3 g) in tetraidrofurano (500 ml) a -78°C è stato aggiunto 2.5M BuLi (30.3 ml). Dopo 2 minuti, è stato aggiunto trimetilborato (11.5 ml), e la miscela è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 1 ora. La reazione è stata versata in acqua, estratta tre volte con etil acetato, e gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica e concentrati. Il prodotto grezzo è stato ripreso in tetraidrofurano (200 ml) a 0^0C, e 1M NaOH acquoso (69 ml) è stato aggiunto, seguito da 30% H_2O_2 acquoso (8.43 ml), e la soluzione è stata mescolata per 1 ora. $Na_2S_7O_3$ (10 g) è stato aggiunto, e il pH è stato regolato a 4-5 con HCl concentrato e NaH_2PO_4 solido. La soluzione è stata estratta due volte con etil acetato, e gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati (Na_2SO_4), filtrata e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 5-25% etil acetato/esani.

ESEMPIO 337H

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-fluorobenzoato

Una miscela dell'esempio 337G (8.5 g), metile 2,4-difluorobenzoato (7.05 g), e K_3PO_4 (9.32 g) in diglyme (40 ml) a 115^0C è stata mescolata per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, diluita con etere (600 ml), e lavata due volte con acqua, e fisiologica, e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 2-50% etil acetato/esani.

ESEMPIO 337I

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato

Una miscela dell'esempio 337H (1.55 g), dell'esempio 337E (2.42 g), e HK_2PO_4 (1.42 g) in dimetilsolfossido (20 ml) a 133^0C è stata mescolata per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, diluita con etere (400 ml), e lavata tre volte con 1M NaOH acquoso, e fisiologica, e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 10-50% etil acetato/esani.

ESEMPIO 337J

Acido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Dell'esempio 337I (200 mg) in diossano (10 ml) e 1M NaOH acquoso (6 ml) a 50^0C è stata mescolata per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, aggiunta ad una soluzione della NaH_2PO_4, ed estratta tre volte con etil acetato. Gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica, e concentrati a dare il prodotto puro.

ESEMPIO 337K

terz-butile (4-idrossi-4-metilcicloesil)metilcarbammato

Ad una soluzione mescolata vigorosamente di terz-butile (4-ossocicloesil)metilcarbammato (1.7 g) in tetraidrofurano (40 ml) a -78°C è stato aggiunto a gocce 1.6 M metillitio (14.02 ml) in etere. Dopo completamento dell'aggiunta, la miscela è stata mescolata a -78°C per 1.2 ore e mescolata in una soluzione acquosa fredda di NH_4Cl. La miscela risultante è stata estratta con diclorometano (100 ml, tre volte) e lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4, filtrata e concentrata. Il residuo è stato disciolto in diclorometano e caricato su di un sistema di purificazione Analogix, ed è stata eluita con 0 - 50% etil acetato in diclorometano a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 337L

4-(amminometil)-1-metilcicloesanolo

Dell'esempio 337K (1.3 g) in diclorometano (5 ml) a 0°C è stato trattato con acido trifluoroacetico (2.1 ml) e alcune gocce di acqua per 1 ora. La miscela di reazione è stata concentrata e il residuo è stata direttamente utilizzata nel passaggio successivo.

ESEMPIO 337M

4-((trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Dell'esempio 337L (732 mg) e 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (1.1 g) in tetraidrofurano (15 ml) è stato trattato con trietilammina per tutta la notte. La miscela di reazione, è stata concentrata e il residuo è stato purificato mediante cromatografia a fase inversa, eluendo con 30% - 50% acetonitrile in una soluzione 0.1% di acido trifluoroacetico in acqua a isolare il composto del titolo.

ESEMPIO 337N

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Una miscela dell'esempio 337J (3.0 g), ESEMPIO 337M (1.98 g), N, N-dimetilpiridin-4-ammina (1.93 g) e N^1-((etilimino)metilene)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diammina idrocloruro (1.31 g) in diclorometano (50 ml) è stata mescolata per tutta la notte e concentrata. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia inversa, eluito con 40%-70% acetonitrile in 0.1% TFA acqua. Le frazioni desiderate sono state concentrate a rimuovere acetonitrile, neutralizzate con $NaHCO_3$ ed estratte con diclorometano. Lo strato organico è stato asciugato con Na_7SO_4, concentrate e asciugate a fornire il composto del titolo. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (s, 1 H), 8.52 - 8.58 (m, 2 H), 8.04 (d, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 2 H), 7.30 - 7.37 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 7.01 - 7.06 (m, 2 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 4.25 (s, 1 H), 3.25 - 3.32 (m, 4 H), 3.07 (s, 4 H), 2.75 (s, 2 H), 2.09 - 2.24 (m, 6 H), 1.95 (s, 2 H), 1.50 - 1.73 (m, 5 H), 1.28 - 1.43 (m, 4 H), 1.06 - 1.18 (m, 5 H), 0.92 (s, 6 H).

ESEMPIO 338

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 338A

metile 4,4-dimetil-2-(trifluorometilsolfonilossi)cicloes-1-enecarbossilato

Ad una sospensione di NaH lavato in esano (17 g) in diclorometano (700 ml) è stato aggiunto 5,5-dimetil-2-metossicarbonilcicloesanone (38.5 g) a gocce a 0°C. Dopo mescolamento per 30 minuti, la miscela è stata raffreddata a -78°C ed è stata aggiunta anidride trifluorometansolfonica (40 ml). La miscela di reazione è stata scaldata a temperatura ambiente e mescolata per 24 ore. Lo strato organico è stato lavato con fisiologica, asciugato (Na_2SO_4), filtrato e concentrato a dare il prodotto.

ESEMPIO 338B

metile 2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enecarbossilato

Dell'esempio 338A (62.15g), acido 4-clorofenilboronico (32.24 g), CsF (64 g) e tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (2g) in 2:1 dimetossietano /metanolo (600 ml) sono stati scaldati a 70^0C per 24 ore. La miscela è stata concentrata. È stato aggiunto etere (4x 200 ml) e la miscela è stata filtrata. La soluzione combinata di etere è stata concentrata a dare il prodotto.

ESEMPIO 338C

(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metanolo

Ad una miscela di $LiBH_4$ (13g), ESEMPIO 338B (53.8 g) ed etere (400 ml), è stato aggiunto metanolo (25 ml) lentamente con una siringa. La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per 24 ore. La reazione è stata bloccata con 1N HCl acquoso raffreddando con ghiaccio. La miscela è stata diluita con acqua ed estratta con etere

(3x 100 ml). Gli estratti sono stati asciugati (Na_2SO_4), filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 0-30% etil acetato/esani.

ESEMPIO 338D

terz-butile 4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazina-1-carbossilato

È stato aggiunto cloruro di mesile (7.5 ml) mediante siringa all'esempio 338C (29.3 g) e trietilammina (30 ml) in CH_2Cl_2 (500 ml) a 0^0C, e la miscela è stata mescolata per 1 minuto. È stata aggiunta N-t-butossicarbonilpiperazina (25 g) e la miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per 24 ore. La sospensione è stata lavata con fisiologica, asciugata, (Na_2SO_4), filtrata e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 10-20% etil acetato/esani.

ESEMPIO 338E

1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazina

ESEMPIO 338D (1 g) è stata mescolata in diclorometano (10 ml), acido trifluoroacetico (10 ml), e trietilsilano (1 ml) per 1 ora. La miscela è stata concentrata, ripresa in una miscela di diclorometano (100 ml) e soluzione acquosa satura di Na_2CO_3 (20 ml) e mescolata per 10 minuti. Gli strati sono stati separati, e lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4, filtrato e concentrato a dare il prodotto.

ESEMPIO 338F

5-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Ad una miscela di 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (15.4 g) in tetraidrofurano (250 ml) è stato aggiunto litio esametildisilazide 1M in tetraidrofurano (86 ml), e dopo 10 minuti, TIPS-Cl (triisopropilclorosilano) (18.2 ml) è stato aggiunto. La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente per 24 ore. La reazione è stata diluita con etere, e la soluzione risultante è stata lavata due volte con acqua. Gli estratti sono stati asciugati (Na_2SO_4),

filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 10% etil acetato/esani.

ESEMPIO 338G

1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-olo

Ad una miscela dell'esempio 338F (24.3 g) in tetraidrofurano (500 ml) a -78^{0}C è stato aggiunto 2.5M BuLi (30.3 ml). Dopo 2 minuti, è stato aggiunto trimetilborato (11.5 ml), e la miscela è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 1 ora. La reazione è stata versata in acqua, estratta tre volte con etil acetato, e gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica e concentrati. Il prodotto grezzo è stato ripreso in tetraidrofurano (200 ml) a 0^{0}C, ed è stato aggiunto NaOH acquoso 1M (69 ml), seguito da 30% H_2O_2 acquosa (8.43 ml), e la soluzione è stata mescolata per 1 ora. Del $Na_2S_7O_3$ (10 g) è stato aggiunto, e il pH è stato regolato a 4-5 con HCl concentrato e NaH_2PO_4 solido. La soluzione è stata estratta due volte con etil acetato, e gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati (Na_2SO_4), filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 5-25% etil acetato/esani.

ESEMPIO 338H

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-fluorobenzoato

Una miscela dell'esempio 338G (8.5 g), metile 2,4-difluorobenzoato (7.05 g), e K_3PO_4 (9.32 g) in diglyme (40 ml) a 115^{0}C è stata mescolata per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, diluita con etere (600 ml), e lavata due volte con acqua, e fisiologica, e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 2-50% etil acetato/esani.

ESEMPIO 338I

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato

Una miscela dell'esempio 338H (1.55 g), dell'esempio 338E (2.42 g), e HK_2PO_4 (1.42 g) in dimetilsolfossido (20 ml) a 135^0C è stata mescolata per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, diluita con etere (400 ml), e lavata tre volte con 1M NaOH acquoso, e fisiologica, e concentrata. Il prodotto grezzo è stato cromatografato su silica gel con 10-50% etil acetato/esani.

ESEMPIO 338J

Acido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Dell'esempio 338I (200 mg) in diossano (10 ml) e 1M NaOH (6 ml) a 50^0C è stato mescolato per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, aggiunta ad una soluzione NaH_2PO_4, ed estratta tre volte con etil acetato. Gli estratti combinati sono stati lavati con fisiologica, e concentrati a dare il prodotto puro.

ESEMPIO 338K

terz-butile (4-idrossi-4-metilcicloesil)metilcarbammato

Ad una soluzione mescolata vigorosamente di terz-butile (4-ossocicloesil)metilcarbammato (1.7 g) in tetraidrofurano (40 ml) a -78°C è stato aggiunto a gocce 1.6 M metillitio (14.02 ml) in etere. Finita l'aggiunta, la miscela è stata mescolata a -78°C per 1.2 ore e versata in una soluzione acquosa fredda di NH_4Cl. La miscela risultante è stata estratta con diclorometano (100 ml, tre volte) e lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4, filtrato e concentrato. Il residuo è stato disciolto in diclorometano e caricato su di un sistema di purificazione Analogix ed è stato eluito con 0 - 50% etil acetato in diclorometano a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 338L

4-(amminometil)-1-metilcicloesanolo

Dell'esempio 338K (1.3 g) in diclorometano (5 ml) a 0°C è stato trattato con acido trifluoroacetico (2.1 ml) e alcune gocce di acqua per 1 ora. La miscela di reazione è stata concentrata e il residuo è stato usato direttamente nel passaggio seguente.

ESEMPIO 338M

4-((cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Dell'esempio 338L (732 mg) e 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (1.1 g) in tetraidrofurano (15 ml) è stato trattato con trietilammina per tutta la notte. La miscela di reazione, è stata concentrata e il residuo è stato purificato mediante cromatografia a fase inversa, eluendo con 30% - 50% acetonitrile in soluzione al 0.1% di acido trifluoroacetico in acqua per isolare il composto del titolo.

ESEMPIO 338N

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Una miscela dell'esempio 338J (144 mg), ESEMPIO 338M (95 mg), N, N-dimetilpiridin-4-ammina (123 mg) e N^1-((etilimino)metilene)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diammina idrocloruro (62.7 mg) in diclorometano (7 ml) è stata mescolata per tutta la notte e concentrata. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia inversa, eluito con 40%-70% acetonitrile in 0.1% TFA acqua. Le frazioni desiderate sono state concentrate, neutralizzate con $NaHCO_3$ ed estratte con diclorometano. Lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4, filtrato, concentrato e asciugato a fornire il composto del titolo. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1 H), 11.38 (s, 1 H), 8.59 (t, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.46 - 7.52 (m, 2 H), 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.00 - 7.10 (m, 3 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 3.95 (s, 1 H), 3.25 (t, 4 H), 3.07 (s, 4 H), 2.75 (s, 2 H), 2.10 - 2.26 (m, 6 H), 1.95 (s, 2 H), 1.29 - 1.62 (m, 8 H), 1.16 - 1.30 (m, 2 H), 1.08 (s, 3 H), 0.92 (s, 6 H).

ESEMPIO 339

N-[(5-cloro-6-{[(1R,2R,4R,SR)-5-idrossi-5-metilbiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 339A

(1R,4S)-metile spiro[biciclo[2.2.1]eptano-2,2'-[1,3]diossolan]-5-carbossilato

Una miscela di reazione di 1,4-diossaspiro[4.4]non-6-ene (5 g), metil acrilato (10.24 g), e idrochinone (0.13 g) è stata scaldata a 100°C in acetonitrile (12 ml) per tre giorni. Dopo raffreddamento, il solvente è stato rimosso, e il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su silica gel eluendo con 4:1 esano/etil acetato a fornire il composto del titolo come una miscela di due isomeri.

ESEMPIO 339B

(1R,4S)-spiro[biciclo[2.2.1]eptano-2,2'-[1,3]diossolan]-5-ilmetanolo

Dell'esempio 339A (1.0 g) in tetraidrofurano è stato raffreddato a 0°C. A questa soluzione è stato aggiunto 1.0 N litio alluminio idruro (2.8 ml) a gocce. La miscela di reazione è stata mescolata per 2 ore. E' stata aggiunta acqua (0.4 ml) seguita da NaOH acquoso 2N (0.2 ml). Il solido è stato filtrato via, e il filtrato è stato concentrato. È stato aggiunto toluene, ed è stato quindi distillato per rimuovere qualsiasi traccia di acqua. Il composto del titolo è stato usato per la reazione successiva senza altra purificazione.

ESEMPIO 339C

5-cloro-6-(((1S,2R,4R)-5-ossobiciclo[2.2.1]eptan-2-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 339B per (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo e l'esempio 40A all'esempio 36A nell'esempio 36B. I due stereoisomeri alla posizione 5 sono stati isolati mediante sistema Gilson Prep HPLC a fase inversa con una colonna Fenomenex prep (Luna, 5 µ, C18(2), 250X21.20 mm, 5

Å) eluendo con 20-80% acetonitrle in acqua con 0.1% acido trifluoroacetico. Le frazioni desiderate sono state raccolte e i solventi sono stati rimossi sotto vuoto ridotto a 60°C. Durante questo processo si è formato molto solido. E' stato quindi diviso tra acqua ed etil acetato. Lo strato organico è stato separato, e lo stato acquoso è stato estratto con altro etil acetato. Gli strati organici combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con $MgSO_4$, filtrati e concentrati a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 339D

5-cloro-6-(((1S,2R,4R,SR)-5-idrossi-5-metilbiciclo[2.2.1]eptan-2-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Dell'esempio 339C (0.44 g) in tetraidrofurano (15 ml) è stato trattato con 3.0 M bromuro di metilmagnesio (5.3 ml) a 0 °C. La soluzione è stata mescolata per 16 ore. La miscela di reazione è stata quindi divisa tra etil acetato e 0.05 N HCl acquoso (20 ml). Lo strato organico è stato separato, e lo stato acquoso è stato estratto con altro etil acetato tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con $MgSO_4$, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato su colonna cromatografica flash su silica gel usando 10-50% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 339E

N-[(5-cloro-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-idrossi-5-metilbiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 339D all'esempio 11B nell'esempio 11D.^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.40-4.48 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.15-2.33 (m, 7H), 1.96 (s, 2H), 1.87 (d, 1H), 1.65-1.69 (m, 1H), 1.54-1.56 (m, 2H), 1.36-1.47 (m, 6H), 1.26-1.30 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 340

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(2-cianoetil)(ciclopropil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 340A

4-(1,4-diossaspiro[4.5]decan-8-ilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

A una soluzione di 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (1.4 g) in tetraidrofurano (30 ml) sono state aggiunte 1,4-diossaspiro[4.5]decan-8-ammina (1.0 g) e diisopropiletilammina (5 ml). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata diluita con etil acetato (300 ml) e lavata con acqua, fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Filtrazione ed evaporazione del solvente hanno dato il composto del titolo.

ESEMPIO 340B

N-(4-(1,4-diossaspiro[4.5]decan-8-ilammino)-3-nitrofenilsolfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzammide

A una soluzione dell'esempio 3J (617 mg) e l'esempio 340A (386 mg) in diclorometano (10 ml) sono stati aggiunti 1-etil-3-[3-(dimetilammino)propil]-carbodiimide idrocloruro (288 mg) e 4-(dimetilammino)piridina (183 mg). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata diluita con diclorometano (300 ml) e lavata con $NaHCO_3$ acquoso, acqua, fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Filtrazione ed evaporazione del solvente hanno dato il composto del titolo.

ESEMPIO 340C

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(4-ossocicloesilammino)fenilsolfonil)benzammide

A una soluzione dell'esempio 340B (386 mg) in acetone (10 ml) e acqua (5 ml) è stato aggiunto acido para-toluensolfonico monoidrato (50 mg). La miscela è stata mescolata a 120°C in un reattore microonde Biotage Initiator per 30 minuti. La miscela è stata diluita con diclorometano (300 ml) e lavata con $NaHCO_3$ acquoso, acqua, fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Filtrazione ed evaporazione del solvente hanno dato il composto del titolo.

ESEMPIO 340D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(2-cianoetil)(ciclopropil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

A una soluzione dell'esempio 340C (240 mg) e 3-(ciclopropilammino)propanonitrile (62 mg) in tetraidrofurano (10 ml) sono stati aggiunti acido acetico (2 ml) e MP-cianoboroidruro (300 mg, 2.15mmol/g). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata filtrata e concentrata sotto vuoto e il residuo è stato disciolto in dimetilsolfossido/metanolo (1:1, 10 ml) e caricato su Gilson, C18(100A) 250x121.2 mm(10 micron), con 30% acetonitrile a 65% acetonitrile per 40 minuti.^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.66 (s, 1 H), 8.55 (dd, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.49 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.11 (m, 1 H), 7.04 (d, 2 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 4.01 (m, 1 H), 3.56 (m, 1 H), 3.06 (m, 4 H), 2.88 (t, 2 H), 2.65 (m, 6 H), 2.19 (m, 6 H), 2.00 (m, 7 H), 1.51 (m, 6 H), 0.92 (s, 6 H), 0.42 (m, 4 H).

ESEMPIO 341

N-({5-cloro-6-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 341A

etile 1,4-diossaspiro[4.5]decano-8-carbossilato

A una soluzione di etile 4-ossocicloesancarbossilato (31.8 g) in toluene (100 ml) sono stati aggiunti etilen glicole (36.5 ml) e acido p-toluensolfonico monoidrato (0.426 g). La miscela a due fasi è stata mescolata rapidamente a temperatura ambiente per 72 ore. La reazione è stata diluita con acqua (900 ml) ed estratta con etere (900 ml). Lo strato organico è stato lavato con soluzione satura di bicarbonato di sodio bicarbonato e fisiologica, e quindi asciugata con solfato di sodio anidro. Dopo filtrazione, il composto del titolo è stato ottenuto mediante concentrazione sotto vuoto spinto.

ESEMPIO 341B

1,4-diossaspiro[4.5]decan-8-ilmetanolo

Ad una sospensione di litio alluminio idruro (8.19 g) in tetraidrofurano (400 ml) è stata aggiunta a gocce una soluzione dell'esempio 341A (37.8 g) in tetraidrofurano (75 ml). La miscela è stata quindi scaldata a riflusso per 2 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata in bagno ghiacciato e bloccata molto lentamente con acqua (8 ml). Sono quindi stati aggiunti in sequenza idrossido di sodio 4N (8 ml), etere (200 ml), acqua (24 ml), etere (500 ml) e solfato di sodio anidro (250 g). La miscela risultante è stata mescolata rapidamente per 2 ore ed è stata filtrata. Il composto del titolo è stato isolato mediante concentrazione del filtrato.

ESEMPIO 341C

8-(benzilossimetil)-1,4-diossaspiro[4.5]decano

Ad una sospensione di idruro di sodio (60% dispersione in olio, 8.86 g) in tetraidrofurano (170 ml) è stata aggiunta una soluzione dell'esempio 341B (30.52 g) in tetraidrofurano (100 ml). Questa miscela è stata mescolata per 30 minuti ed è stato aggiunto bromuro di benzile (24 ml). Dopo mescolamento per 72 ore, la reazione è stata bloccata con soluzione satura di cloruro d'ammonio (400 ml) e diluita con etere (500 ml). Gli strati sono stati separati e lo stato acquoso è stato estratto con etere (2 X 150 ml). Gli organici combinati sono stati asciugati con solfato di sodio, filtrati e

concentrati. Il prodotto grezzo è stato purificato su silica gel eluendo con 0, 10, 15, 75 % etil acetato in passaggi a gradiente in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 341D

4-(benzilossimetil)cicloesanone

A una soluzione dell'esempio 341C (43.02 g) in diossano (500 ml) sono stati aggiunti acqua (125 ml) e 2M acido cloridrico (90 ml). La miscela è stata scaldata a 85°C per 18 ore. A raffreddamento, la miscela di reazione è stata diluita con fisiologica (1500 ml), soluzione satura di bicarbonato di sodio (300 ml) ed etere (1000 ml). Lo strato organico è stato asciugato con solfato di sodio, filtrato e concentrato. Il prodotto grezzo è stato purificato su silica gel eluendo con a 5- 50% etil acetato in passaggi a gradiente in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 341E

trans-4-(benzilossimetil)-1-metilcicloesanolo

A del 2,6-di-t-butil-4-metilfenolo (83.4 g) in toluene (1100 ml) è stato aggiunto 2.0M (in esani) trimetilalluminio (95 ml) con cautela in modo da controllare l'evoluzione di metano e (avere) una piccola esoterma. La miscela di reazione è stata mescolata a temperatura ambiente sotto N_2 per 75 minuti ed è stata quindi raffreddata a -77° C. Una soluzione dell'esempio 341D (14 g) in toluene (15 ml) è stata aggiunta a gocce, mantenendo la temperatura sotto -74 °C. E' stato quindi aggiunto metillitio (1.6M in dietil etere, 120 ml) a gocce, mantenendo la temperatura sotto -65 °C. La miscela risultante è stata mescolata a -77 °C under N_2 per 2 ore. La miscela di reazione è stata quindi versata in HCl acquoso 1N (1600 ml), lavando la bottiglia con toluene. Lo strato organico è stato lavato con fisiologica e gli strati acquosi combinati sono stati estratti con dietil etere. Gli strati organici combinati sono stati asciugati (Na_2SO_4), filtrati e concentrati. Il concentrato è stato cromatografato su 650 g di silica gel sferico usando 2.5 L di 80/20 esani/etil acetato, quindi 3.0 L di 75/25 esani/etil acetato, e infine 4.0 L di 70/30 esani/etil acetato come eluenti a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 341F

Trans-4-(idrossimetil)-1-metilcicloesanolo

Dell'esempio 341E (12.6 g) ed etanolo (120 ml) sono stati aggiunti a 20% $Pd(OH)_2/C$, wet (1.260 g) in una bottiglia a pressione da 500 ml SS. La miscela di reazione è stata mescolata a temperatura ambiente sotto 30 psi di gas idrogeno. L'acquisizione di idrogeno è finita a 5 minuti. La miscela è stata filtrata attraverso una membrana di nylon sciacquando con etanolo. Il filtrato è stato concentrato e quindi azeotropato con toluene (100 ml) a per rimuovere ogni residuo di etanolo. Il concentrato è stato asciugato sotto vuoto spinto per 40 minuti a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 341G

5-cloro-6-((trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 40A con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide e l'esempio 341F con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 341H

N-({5-cloro-6-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 328E all'esempio 3J e l'esempio 341G all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.09 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.37 (t, 2H), 2.15 (m, 4H), 2.11 (s, 2H), 1.89 (m, 6H), 1.75 (m, 2H), 1.45 (t, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.37 (m, 4H).

ESEMPIO 342

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[5-cloro-6-(5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 342A

metile 5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]piridin-6-carbossilato

In una bottiglia a pressione da 50 ml sono stati posti metile imidazo[1,2-a]piridin-6-carbossilato (0.26 g), acido acetico (10 ml), e 5% palladio su carbone bagnato (0.052 g). La miscela di reazione è stata mescolata per 16 ore a 30 psi e 50 °C. Il solido è stato filtrato via, e il filtrato è stato concentrato. Il residuo è stato ripreso in etil acetato. è stato quindi lavato con bicarbonato di sodio saturo, fisiologica, asciugato con $MgSO_4$, filtrato e concentrato. Il residuo è stato purificato su colonna cromatografica flash su silica gel usando 10-100% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 342B

(5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)metanolo

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 342A all'esempio 339A nell'esempio 339B.

ESEMPIO 342C

5-cloro-6-((5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 342B con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo e l'esempio 40A all'esempio 36A nell'esempio 36B.

ESEMPIO 342D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 342C all'esempio 11B nell'esempio 11D.^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.2-7.36 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 6.63 (dd, 1H), 6.32 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 4.42-4.51 (m, 1H), 4.37-4.40 (m, 1H), 4.29 (dd, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.03 (s, 4H), 2.90-2.95 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.51-2.52 (m, 1H), 2.07-2.23 (m, 7H), 1.96 (s, 2H), 1.76-1.82 (m, 1H), 1.65-1.69 (m, 2H), 1.54-1.56 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 343

N-[(5-cloro-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-idrossi-5-metilbiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 343A

5-cloro-6-(((1S,2S,4R)-5-ossobiciclo[2.2.1]eptan-2-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato isolato come un altro isomero nell'esempio 339C.

ESEMPIO 343B

5-cloro-6-(((1S,2S,4R,5R)-5-idrossi-5-metilbiciclo[2.2.1]eptan-2-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 343A all'esempio 339B nell'esempio 339C.

ESEMPIO 343C

N-[(5-cloro-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-idrossi-5-metilbiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 343B all'esempio 11B nell'esempio 11D.^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.11-4.19 (m, 2H), 3.11 (s, 4H), 2.87 (s, 2H), 1.96-2.23 (m, 10H), 1.88 (d, 1H), 1.50 (dd, 1H), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.13-1.19 (m, 4H), 0.88-0.93 (m, 8H).

ESEMPIO 344

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 344A

4-((cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Dell'esempio 347A (732 mg) e 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (1.2 g) in tetraidrofurano (40 ml) sono stati trattati con 60% idruro di sodio (1.6 g) per 3 giorni. La reazione è stata bloccata con acqua. La miscela risultante è stata neutralizzata con HCl acquoso diluito, ed estratta con etil acetato. Lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4, filtrato e concentrato. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia a fase inversa, eluendo con 30-50% CH_3CN in 0.1% acido trifluoroacetico acqua a fornire il composto del titolo come singolo enantiomero.

ESEMPIO 344B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-l-en-1-il]metil}piperazin-l-il)-N-({4-[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 344A all'esempio 1F e l'esempio 3J all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.10 (br s, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.29 (m, 3H), 2.15 (t, 2H), 1.96 (br s, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.55(m, 4H),1.42 (m, 4H), 1.27 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 345

N-[(5-cloro-6-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 328E all'esempio 3J e l'esempio 2770 all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.07 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.64 (d, 4H), 4.53 (d, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.12 (m, 10H), 1.90 (m, 2H), 1.45 (t, 2H), 0.38 (s, 4H).

ESEMPIO 346

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 3,3-difluoropirrolidina idrocloruro con 3-(ciclopropilammino)propanonitrile nell'esempio 340D. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (s, 1 H), 11.38 (m, 1 H), 8.55 (m, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.50 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.13 (d, 1 H), 7.04 (d, 2 H), 6.83 (m, 1 H), 6.68 (m, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 4.02 (s, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 3.06 (m, 4 H), 2.96 (m, 2 H), 2.73 (m, 4 H), 2.26 (m, 8 H), 1.97 (m, 4 H), 1.68 (m, 4 H), 1.37 (m, 2 H), 0.92 (s, 6 H).

ESEMPIO 347

N-({5-cloro-6-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 347A

4-(idrossimetil)-1-metilcicloesanolo

Del 4-(Idrossimetil)cicloesanone (800 mg) in tetraidrofurano (15 ml) è stato trattato con cloruro di metilmagnesio 3 M in tetraidrofurano (6.24 ml) a 0°C. La reazione è stata scaldata a temperatura ambiente per 2 ore e bloccata con metanolo e acqua. La miscela risultante è stata concentrata e il residuo è stato sospeso in etil acetato. I precipitati sono stati filtrati via e il filtrato è stato concentrato. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia, eluendo con 0-100% etil acetato in esano a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 347B

5-cloro-6-((trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi)piridin-3-solfonammide

Dell'esempio 347A (970 mg) e dell'esempio 40A (1.6 g) in N,N-dimetilformammide (8 ml) sono stati trattati con idruro di sodio (1.8 g, 60%) a temperatura ambiente per 2 giorni. La reazione è stata bloccata con acqua. La miscela risultante è stata neutralizzata con HCl acquoso diluito, ed estratta con etil acetato. Lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4, filtrato e concentrato. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia a fase inversa, eluendo con 30-45% acetonitrile in 0.1% acido trifluoroacetico acqua a isolate il composto del titolo.

ESEMPIO 347C

5-cloro-6-((cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato e isolato come descritto nell'esempio 347B.

ESEMPIO 347D

N-({5-cloro-6-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 347B al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.48 - 7.56 (m, 3 H), 7.35 (d, 2 H), 7.05 (d, 2 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.21 (d, 1 H), 4.17 - 4.34 (m, 3 H), 3.11 (s, 4 H), 2.89 (s, 2 H), 2.24 - 2.42 (m, 4 H), 2.15 (s, 2 H), 1.96 (s, 2 H), 1.66 - 1.82 (m, 3 H), 1.55 (d, 2 H), 1.31 - 1.44 (m, 4 H), 1.12 - 1.27 (m, 2 H), 1.10 (s, 3 H), 0.93 (s, 6 H).

ESEMPIO 348

N-({5-cloro-6-[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 347C al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.47 - 7.58 (m, 3 H), 7.35 (d, 2 H), 7.05 (d, 2 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.21 (d, 1 H), 4.21 (d, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 3.11 (s, 4 H), 2.89 (s, 2 H), 2.33 (d, 4 H), 2.15 (s, 2 H), 1.96 (s, 2 H), 1.63 - 1.77 (m, 1 H), 1.48 - 1.60 (m, 4 H), 1.35 - 1.48 (m, 4 H), 1.20 - 1.33 (m, 2 H), 1.09 (s, 3 H), 0.93 (s, 6 H).

ESEMPIO 349

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(2,2-difluorociclopropil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo 2,2-difluorociclopropanammina idrocloruro con 3-(ciclopropilammino)propanonitrile nell'esempio 340D. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.60 (s, 1 H), 8.47 (m, 2 H), 8.12 (m, 1 H), 7.98 (m, 1 H), 7.72 (m, 2 H), 7.47 (m, 3 H), 7.34 (m, 3 H), 7.05 (m, 3 H), 6.65 (dd, 1 H), 6.35 (m, 1 H), 6.22 (d, 1 H), 3.54 (m, 2 H), 3.08 (m, 4 H), 2.74 (m, 4 H), 2.25 (m, 4 H), 2.01 (m, 4 H), 1.38 (m, 4 H), 0.92 (s, 6 H).

ESEMPIO 350

N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-idrossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 350A

etile spiro[benzo[d][1,3]diossole-2,1'-cicloesano]-4'-carbossilato

A una soluzione di etile 4-ossocicloesancarbossilato (22.75 g) e pirocatecolo (14.75 g) in toluene (200 ml) è stato aggiunto un quantitativo catalitico di acido para-toluensolfonico monoidrato e la miscela è stata mescolata a riflusso e una Dean-Stark trap per tutta la notte. La miscela è stata diluita con dietil etere (600 ml) e lavata con $NaHCO_3$ acquoso, acqua e fisiologica. Dopo asciugatura con Na_2SO_4, la miscela è stata filtrata e il solvente è stato fatto evaporare sotto vuoto a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 350B

etile 4'-fluorospiro[benzo[d][1,3]diossole-2,1'-cicloesano]-4'-carbossilato

Una soluzione dell'esempio 350A (5.25g) in tetraidrofurano (40 ml) è stata aggiunta a gocce a una soluzione di litio diisopropilammide (12 ml, 2.0M in tetraidrofuran/eptano/etilbenzene) a 0°C. La soluzione è stata mescolata a 0°C per 30 minuti, ed è stata quindi trasferita mediante cannula ad una soluzione pre-raffreddata (0°C) in mescolamento di N-fluorobenzensolfonnimide (7.89g) in tetraidrofurano secco

(20 ml). La miscela di reazione è stata mescolata a 0°C per 30 minuti, e quindi a 20°C per 18 ore. La miscela di reazione versata su NH_4Cl acquoso ed estratta con dietil etere (3x200 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua, fisiologica e asciugati con Na_2SO_4. Filtrazione ed evaporazione del solvente hanno dato il prodotto grezzo.

ESEMPIO 350C

(4'-fluorospiro[benzo[d][1,3]diossole-2,1'-cicloesano]-4'-il)metanolo

A una soluzione dell'esempio 350B (23 g) in tetraidrofurano (150 ml) è stato aggiunto litio alluminio idruro (3.11 g). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. E' stata aggiunta soluzione acquosa di NaOH 2N a gocce alla miscela di reazione. La miscela è stata quindi diluita con etil acetato (600 ml) e lavata con acqua, fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Filtrazione ed evaporazione del solvente hanno dato il prodotto grezzo che è stato caricato su una colonna da 600 g analogics ed eluito con 10%-20% etil acetato in esano a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 350D

5-cloro-6-((4'-fluorospiro[benzo[d][1,3]diossole-2,1'-cicloesano]-4'-il)metossi)piridin-3-solfonammide

A una soluzione dell'esempio 350C (89 mg) in N,N-dimetilformammide (3 ml) è stato aggiunto NaH (65% in olio minerale, 36 mg). La miscela è stata mescolata per 30 minuti, e quindi è stata aggiunta 5, 6-dicloropiridin-3-solfonammide (85 mg). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata versata su NH_4Cl acquoso ed estratta con etil acetato (100 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua, fisiologica e asciugati con Na_2SO_4. Dopo filtrazione ed evaporazione del solvente, il residuo è stato caricato su una cartuccia di silica gel ed eluito con 30% etil acetato in esano a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 350E

5-cloro-6-((1-fluoro-4-ossocicloesil)metossi)piridin-3-solfonammide

A una soluzione dell'esempio 350D (1.6g) e piridinio p-toluensolfonato (1.2 g) in acetone (10 ml) è stata aggiunta acqua (2 ml) e la miscela è stata mescolata sotto irradiazione con microonde a 100°C per 10 minuti. La miscela è stata diluita con diclorometano (300 ml) e lavata con $NaHCO_3$ acquoso, acqua, fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Filtrazione ed evaporazione del solvente hanno dato il composto del titolo.

ESEMPIO 350F

5-cloro-6-((cis-1-fluoro-4-idrossicicloesil)metossi)piridin-3-solfonammide

A una soluzione dell'esempio 350E (336 mg) in tetraidrofurano (10 ml) è stato aggiunto $NaBH_4$ (75 mg). La miscela è stata mescolata per 45 minuti. La miscela è stata diluita con etil acetato (300 ml) e lavata con 2N NaOH acquoso, acqua, e fisiologica. Dopo asciugatura con Na_2SO_4, la miscela è stata filtrata e il solvente è stato fatto evaporare a dare il prodotto grezzo.

ESEMPIO 350G

N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-idrossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metilpiperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 350F all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.63 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.50 (m, 3 H), 7.35 (d, 2 H), 7.05 (d, 2 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.37 (dd, 1 H), 6.21 (d, 1 H), 4.62 (d, 1 H), 4.47 (s, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 3.06 (m, 4 H), 2.88 (m, 1 H), 2.25 (m, 6 H), 1.99 (m, 4 H), 1.58 (m, 8 H), 0.93 (s, 6 H).

ESEMPIO 351

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[3-nitro-4-(2-ossaspiro[3.5]non-7-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 351A

dietile 1,4-diossaspiro[4.5]decano-8,8-dicarbossilato

Una bottiglia a fondo tondo da 500 ml è stata caricata con diisopropilammina (16 ml) e tetraidrofurano (311 ml). La soluzione è stata raffreddata a -78 °C sotto N_2 ed è stato aggiunto n-BuLi (2.5 M in esani, 44.8 ml)). La reazione è stata mescolata per 30 minuti a -78°C ed etile 1,4-diossaspiro[4.5]decano-8-carbossilato (20 g) è stato aggiunto come soluzione di tetraidrofurano (ca. 10 ml). La soluzione è stata mescolata a -78°C per 1 ora ed è stato aggiunto etile cloroformato (9 ml) puro. Dopo mescolamento a -78°C per 10 minuti, la reazione è stata scaldata a temperatura ambiente per 2 ore. La reazione è stata bloccata con NH_4Cl acquoso saturo ed è stata diluita con dietil etere. Gli strati sono stati separati, lo stato acquoso è stato estratto con dietil etere e gli organici combinati sono stati asciugati (Na_2SO_4), filtrati e concentrati mediante evaporazione su rotore. Il residuo è stato purificato mediante colonna cromatografica flash regolare (Analogix, 0-65% esani/etil acetato).

ESEMPIO 351B

1,4-diossaspiro[4.5]decano-8,8-diildimetanolo

Ad una bottiglia a fondo tondo da 1 L sono stati aggiunti dell'esempio 351A (26.6 g) e tetraidrofurano (310 ml) a dare una soluzione incolore. La soluzione è stata raffreddata a 0 °C e del litio alluminio idruro (2M in tetraidrofurano, 62 ml) è stato aggiunto mediante siringa. La reazione è stata lasciata scaldare a temperatura ambiente e mescolata per tutta la notte. La miscela è stata raffreddata di nuovo a 0 °C e bloccata lentamente con 4.7 ml acqua, 4.7 ml 10% NaOH acquoso e 14 ml acqua. La miscela è stata lasciata mescolare fino a formazione di sali ed è stata quindi filtrata attraverso un imbuto Supelco 90 mm silica gel Buchner. Il filtrato è stato concentrato mediante

evaporazione su rotore e il residuo è stato purificato mediante colonna cromatografica flash regolare (Analogix, 0-80% esani/etil acetato).

ESEMPIO 351C

2,8,11-triossa-dispiro[3.2.4]tridecano

Ad una bottiglia a fondo tondo da 1 L è stato aggiunto dell'esempio 351B (13 g) in tetraidrofurano (321 ml). La soluzione è stata raffreddata a -78 °C sotto N_2 ed è stato aggiunto n-BuLi (25.7 ml) a gocce mediante siringa. Finita l'aggiunta, la miscela è stata mescolata per 30 minuti ed è stata aggiunta una soluzione tetraidrofurano di cloruro 4-toluensolfonile (12.25 g) mediante un imbuto di aggiunta. La reazione è stata lasciata mescolare per tutta la notte, e riscaldata gradualmente a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata raffreddata a -78 °C ed è stato aggiunto n-BuLi (25.7ml). La miscela è stata scaldata a temperatura ambiente e mescolata per 3 ore. La reazione è stata bloccata con NH_4Cl acquoso saturo e diluita con dietil etere. Gli strati sono stati separati, gli strati acquosi estratti con dietil etere e gli organici combinati sono stati asciugati (Na_2SO_4), filtrati e concentrati mediante evaporazione su rotore. Il residuo è stato purificato mediante colonna cromatografica flash regolare (Analogix, 0-20% acetone/esani).

ESEMPIO 351D

2-ossaspiro[3.5]nonan-7-one

Ad una bottiglia a fondo tondo da 500 ml è stato aggiunto dell'esempio 351C (11 g) in 80 % acido acetico acquoso (200 ml). La reazione è stata scaldata a 65°C e mescolata per circa 4 ore. Quasi tutto l'acido acetico e acqua sono stati rimossi mediante evaporazione su rotore e il residuo è stato purificato mediante colonna cromatografica flash regolare (Analogix, 0-65% esani/etil acetato).

ESEMPIO 351E

7-metilene-2-ossaspiro[3.5]nonano

Ad una bottiglia a fondo tondo da 250 ml è stato aggiunto ioduro di metiltrifenilfosfonio (4.33 g) in tetraidrofurano (35.7 ml) a dare una sospensione. La sospensione è stata raffreddata a -15 °C. È stato aggiunto n-BuLi (2.5 M in esani, 4.28 ml) a gocce e la miscela è stata mescolata a -15 °C per 40 minuti e l'esempio 351D (1 g) è stato aggiunto come soluzione di tetraidrofurano (ca. 5 ml). La miscela è stata mescolata a -15 °C per circa 15 minuti e scaldata a temperatura ambiente. Dopo 1.5 ore, la reazione è stata completata ed è stata bloccata con NH_4Cl acquoso saturo e diluita con dietil etere. Gli strati sono stati separati e lo stato acquoso è stato estratto (2x) con dietil etere. Gli organici combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati (Na_2SO_4), filtrati e concentrati mediante evaporazione su rotore. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia a fase regolare (Analogix, colonna 80 g Grace silica gel, 0-50% esani/etil acetato).

ESEMPIO 351F

2-ossaspiro[3.5]nonan-7-ilmetanolo

Ad una bottiglia a fondo tondo da 25 ml è stato aggiunto dell'esempio 351E (568 mg) e l'esempio 351F tetraidrofurano (4.11 ml) a dare una soluzione incolore. 9-Borabiciclo[3.3.1]nonano (0.5 M in tetraidrofurano, 24.7 ml) è stato aggiunto e la reazione è stata lasciata mescolare per 2 ore a temperatura ambiente. È stato aggiunto etanolo (11 ml) seguito da NaOH acquoso (5M, 4.11 ml) e quindi è stato aggiunto perossido di idrogeno (2.1 ml). La reazione è stata scaldata a 50 °C per 2 ore. La miscela è stata concentrata mediante evaporazione su rotore, e diluita con acqua ed etil acetato. Lo stato acquoso è stato estratto con etil acetato (3x) e gli organici combinati sono stati asciugati (Na_2SO_4), filtrati e concentrati mediante evaporazione su rotore. Il residuo è stato purificato mediante colonna cromatografica flash regolare (Analogix, 80 g Grace, 0-70 % esani/etil acetato).

ESEMPIO 351G

4-(2-ossaspiro[3.5]nonan-7-ilmetossi)-3-nitrobenzensolfonammide

L'esempio 351G è stato preparato sostituendo l'esempio 351F con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 351H

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-(4-(2-ossaspiro[3.5]nonan-7-ilmetossi)-3-nitrofenilsolfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 351G all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.03 (d, 2 H) 7.45 - 7.57 (m, 3 H) 7.30 - 7.40 (m, 3 H) 7.04 (d, 2 H) 6.67 (dd, 1 H) 6.39 (dd, 1 H) 6.17 - 6.23 (m, 1 H) 4.29 (s, 2 H) 4.20 (s, 2 H) 4.00 (d, 2 H) 3.08 (s, 4 H) 2.73 - 2.90 (m, 2 H) 2.72 (s, 1 H) 2.01 - 2.32 (m, 6 H) 1.96 (s, 2 H) 1.64 - 1.78 (m, 4 H) 1.33 - 1.50 (m, 6 H) 0.96 - 1.15 (m, 2 H) 0.92 (s, 6 H).

ESEMPIO 352

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 352A

4-((trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 341F con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 352B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 352A all'esempio 1F e l'esempio 3J all'esempio IE nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.33 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.07 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.24 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.71 (m, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.38 (m, 4H), 1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.91 (s, 6H).

ESEMPIO 353

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-bis(fluorometil)cicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 353A

1,4-diossaspiro[4.5]decano-8,8-diilbis(metilene) bis(4-metilbenzensolfonato)

Ad una bottiglia a fondo tondo da 500 ml è stato aggiunto dell'esempio 351B (10 g) e diclorometano (165 ml) a dare una soluzione incolore. Trietilammina (24.1 ml) e cloruro di toluene-2-solfonile (19.8 g) sono stati aggiunti seguiti da 4-dimetilamminopiridina (0.604 g). La reazione è stata portata a riflusso per tutta la notte. E' stato aggiunto NH_4Cl acquoso saturo seguito da diluizione con acqua e altro diclorometano. Lo stato acquoso è stato estratto con diclorometano (2x) e gli organici combinati sono stati asciugati ($MgSO_4$), filtrati e concentrati mediante evaporazione su rotore. Il residuo è stato purificato mediante colonna cromatografica flash regolare (Analogix, 0-55% esani/etil acetato).

ESEMPIO 353B

8,8-bis(fluorometil)-1,4-diossaspiro[4.5]decano

Ad una bottiglia a fondo tondo da 500 ml è stato aggiunto dell'esempio 353A (20 g). Del fluoruro di tetra-n-butilammonio (1M in tetraidrofurano, 200 ml) è stato aggiunto e la soluzione risultante è stata tenuta a riflusso per 6 giorni. La reazione è stata raffreddata,

diluita con dietil etere e lavata con acqua (3x). Gli organici sono stati asciugati (Na_2SO_4), filtrati e concentrati mediante evaporazione su rotore. Il residuo è stato purificato mediante colonna cromatografica flash regolare (Analogix, 0-30% esani/etil acetato).

ESEMPIO 353C

4,4-bis(fluorometil)cicloesanone

Ad una bottiglia a fondo tondo da 250 ml è stato aggiunto dell'esempio 353B (1.1 g) e 80% acido acetico acquoso (50 ml). La reazione è stata scaldata a 65 °C per 3 ore, raffreddata e concentrata mediante evaporazione su rotore a rimuovere la maggior parte dell'acido acetico e acqua. Il residuo è stato purificato mediante colonna cromatografica flash regolare (Analogix, 0-50% esani/etil acetato).

ESEMPIO 353D

2-cloro-5,5-bis(fluorometil)cicloes-1-enecarbaldeide

Ad una bottiglia a pera da 100 ml sono stati aggiunti N,N-dimetilformammide (498 µl) e diclorometano (8.9 ml) a dare una soluzione incolore. La soluzione è stata raffreddata a 0 °C e $POCl_3$ (550 µl) è stato aggiunto a gocce e quindi la miscela è stata scaldata a temperatura ambiente per 30 minuti. Nel frattempo, ad una bottiglia a pera da 100 ml è stato aggiunto dell'esempio 353C (870 mg, 5.36 mmol) in diclorometano (8941 µl) a dare una soluzione incolore. Il reagente Vilsmeier è stato ripreso in una siringa a aggiunto a gocce alla soluzione di 4,4-bis(fluorometil)cicloesanone (870 mg) a temperatura ambiente. La soluzione risultante è stata mescolata per tutta la notte. La reazione è stata versata in $NaHCO_3$ acquoso saturo e ghiaccio, scaldata a temperatura ambiente ed estratta con diclorometano (3 x 30 ml). Gli organici sono stati combinati, asciugati con $MgSO_4$, filtrati e concentrati mediante evaporazione su rotore. Il residuo è stato purificato mediante colonna cromatografica flash regolare (Analogix (0-60% esani/etil acetato).

ESEMPIO 353E

2-(4-clorofenil)-5,5-bis(fluorometil)cicloes-1-enecarbaldeide

Ad un contenitore da 20 ml sono stati aggiunti dell'esempio 353D (460 mg), acido 4-clorofenilboronico (414 mg), carbonato di potassio (762 mg), bromuro di tetrabutilammonio (711 mg), palladio (II) acetato (14.85 mg) e acqua (2450 µl) a dare una sospensione che è stata degassata con N_2 per 2 minuti. La reazione è stata mescolata a 45 °C per tutta la notte, raffreddata, e versata su un imbuto Supelco silica gel Buchner, lavando con etil acetato varie volte. Il filtrato è stato concentrato mediante evaporazione su rotore e il residuo è stato purificato mediante colonna cromatografica flash regolare (Analogix, 0-60% esani/etil acetato).

ESEMPIO 353F

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-bis(fluorometil)cicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato

Ad un contenitore da 20 ml è stato aggiunto dell'esempio 353E (240 mg), ESEMPIO 15F (297 mg) e diclorometano (4.2 ml). È stato aggiunto triacetossiboroidruro di sodio (268 mg) e la reazione è stata mescolata per tutta la notte a temperatura ambiente. La reazione è stata caricata direttamente su silica gel e purificata mediante colonna cromatografica flash regolare (Analogix, 0-80% esani/etil acetato).

ESEMPIO 353G

Acido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-bis(fluorometil)cicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 353F all'esempio 15G nell'esempio 15 H.

ESEMPIO 353H

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-bis(fluorometil)cicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetraidro-2H-piran-4-il)metilammino)fenilsolfonil)benzammide

L'esempio 353H è stato preparato sostituendo l'esempio 3J con l'esempio 353G e l'esempio 11B con l'esempio 1F nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ11.69 (s, 1 H) 11.44 (s, 1 H) 8.48 - 8.70 (m, 1 H) 8.05 (d, 2 H) 7.81 (dd, 1 H) 7.46 - 7.59 (m, 3 H) 7.35 (d, 2 H) 7.12 (d, 2 H) 6.68 (dd, 1 H) 6.40 (dd, 1 H) 6.16 (d, 1 H) 4.39 - 4.49 (m, 2 H) 4.23 - 4.35 (m, 2 H) 3.85 (dd, J=11.87, 2.71 Hz, 2 H) 3.20 - 3.30 (m, 4 H) 2.98 - 3.10 (m, 4 H) 2.66 - 2.77 (m, 2 H) 2.11 - 2.30 (m, 6 H) 2.02 - 2.12 (m, 3 H) 1.99 (s, 1 H) 1.82 - 1.97 (m, 1 H) 1.54 - 1.67 (m, 4 H) 1.20 - 1.34 (m, 2 H).

ESEMPIO 354

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 354A

terz-butile 2-((2-nitro-4-solfamoilfenossi)metil)morfolin-4-carbossilato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo terz-butile 2-(idrossimetil)-morfolin-4-carbossilato con tetraidro-2H-piran-4-il-metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 354B

4-(morfolin-2-ilmetossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 354A all'esempio 113A nell'esempio 134A.

ESEMPIO 354C

4-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 354B all'esempio 173A nell'esempio 173B.

ESEMPIO 354D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 354C all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 12.98 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.31 (dd, 1H),4.22 (dd, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.56 (dt, 1H), 3.07 (m, 5H), 2.77 (s, 2H), 2.68 (d, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.40 (m, 4H).

ESEMPIO 355

N-({5-cloro-6-[(trans-1-fluoro-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 355A

5-cloro-6-((trans-1-fluoro-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi)piridin-3-solfonammide

Ad una soluzione raffreddata (0°C) dell'esempio 350E (1.2 g) in tetraidrofurano (30 ml) è stata aggiunta a gocce una soluzione di bromuro di metilmagnesio (5 ml, 3.0M in etere). Dopo l'aggiunta, la miscela di reazione ha solidificato. E' stato aggiunto altro tetraidrofurano (10 ml) alla miscela e è stato continuato il mescolamento per 1 ora. La

miscela è stata versata su NH_4Cl acquoso ed estratta con etil acetato (3x 150 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua, fisiologica e asciugati con Na_2SO_4. La miscela è stata filtrata e concentrata. Il residuo è stato disciolto in dimetilsolfossido/metanolo (20 ml, 1:1) e caricati su Gilson, C18(100A) 250x121.2 mm (10 micron), con 30% acetonitrile a 65% acetonitrile per 40 minuti per separare i due isomeri e isolare il composto del titolo.

ESEMPIO 355B

N-({5-cloro-6-[(trans-1-fluoro-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 355A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.63 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.48 (m, 2 H), 7.35 (d, 2 H), 7.05 (d, 2 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.37 (d, 1 H), 6.22 (d, 1 H), 4.49 (s, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 4.15 (s, 1 H), 3.06 (m, 4 H), 2.84 (m, 1 H), 2.25 (m, 6 H), 1.96 (s, 3 H), 1.83 (m, 4 H), 1.44 (m, 6 H), 1.14 (s, 3 H), 0.93 (s, 6 H).

ESEMPIO 356

N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 356A

5-cloro-6-((cis-1-fluoro-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 355A.

ESEMPIO 356B

N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 356A all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.51 (m, 3 H), 7.35 (d, 2 H), 7.05 (d, 2 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.21 (d, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 4.48 (s, 1 H), 4.34 (s, 1 H), 3.08 (m, 4 H), 2.89 (d, 2 H), 2.27 (m, 5 H), 1.93 (m, 4 H), 1.66 (m, 4 H), 1.43 (m, 4 H), 1.11 (s, 3 H), 0.93 (s, 6 H).

ESEMPIO 357

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-ciano-4-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 357A

etile 4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidina-4-carbossilato

A del 1-*terz*-butile 4-etile 4-fluoropiperidina-1,4-dicarbossilato (1.000 g) è stato aggiunto HCl (4.0M in diossano, 4.54 ml). Dopo 1 ora la reazione è stata concentrata e asciugata sotto vuoto spinto. Il solido risultante è stato disciolto in diclorometano (5 ml) e trattato con triacetossiboroidruro di sodio (1.155 g) e ossetan-3-one (0.262 g) e mescolato per tutta la notte. La reazione è stata bloccata con soluzione satura di $NaHCO_3$ (20 ml) ed estratta in diclorometano (2 x 25 ml). Lo strato organico è stato asciugato con solfato di magnesio, filtrato e concentrato. La cromatografia su silica gel (Reveleris 80 g) eluendo con un gradiente di 0.5% a 3.75% metanolo/diclorometano per 40 minuti (flusso = 30ml/min) ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 357B

(4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il)metanolo

A una soluzione dell'esempio 357A (0.59 g) in tetraidrofurano (5 ml) è stato aggiunto litio alluminio idruro (1.80 ml) a 0°C. La reazione è stata tolta dal bagno ghiacciato e lasciata scaldare a temperatura ambiente. La reazione è stata bloccata con l'aggiunta a gocce di 0.6 ml di acqua seguita da 0.2 ml di NaOH acquoso2N. La reazione è stata filtrata attraverso celite e sciacquata con etil acetato (50 ml). La miscela e il residuo sono stati caricati su silica gel (Reveleris 40 g) ed eluiti usando un gradiente di 0.75%-7.5% metanolo/diclorometano per 30 minuti (flusso = 40 ml/minuti) a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 357C

3-ciano-4-((4-fluoro-l-(ossetan-3-il)piperidin-4-il)metossi)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 357B con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 284A.

ESEMPIO 357D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-ciano-4-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 357C all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.49 - 11.14 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.51 (dd, 3H), 7.43 - 7.26 (m, 3H), 7.12 - 6.96 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 4.34 (d, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.09 (s, 8H), 2.39 - 1.66 (m, 14H), 1.39 (s, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 358

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-etil-4-idrossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 358A

benzile (4-etil-4-idrossicicloesil)metilcarbammato

Ad una soluzione mescolata vigorosamente di benzile (4-ossocicloesil)metilcarbammato (1 g) in tetraidrofurano (20 ml) a -78°C è stato aggiunto lentamente bromuro di etilmagnesio 1M (11.48 ml, 11.48 mmol) in etere. Finita l'aggiunta, la miscela è stata mescolata a -78°C per 2 ore ed è stata scaldata a 0°C, e mescolata in un bagno ghiacciato per 30 minuti. La reazione è stata bloccata con una soluzione acquosa fredda di NH_4Cl. I precipitati sono stati filtrati via e lavati con etil acetato. Il filtrato è stato concentrato. Il residuo è stato disciolto in diclorometano e caricato su di un sistema di purificazione Analogix, ed è stato eluito con 0 - 50% etil acetato in diclorometano a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 358B

4-(amminometil)-1-etilcicloesanolo

Una miscela dell'esempio 358A (500 mg) e 10% Pd/C (100 mg) in tetraidrofurano (15 ml) è stata mescolata sotto H_2 per 3 ore. Il materiale insolubile è stato rimosso mediante filtrazione, e il filtrato è stato concentrato a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 358C

4-((trans-4-etil-4-idrossicicloesil)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Dell'esempio 358B (270 mg) e 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (417 mg) in tetraidrofurano sono stati trattati con trietilammina (0.8 ml) per tutta la notte. La reazione è stata bloccata con acqua. La miscela risultante è stata neutralizzata con HCl acquoso diluito, ed estratta con etil acetato. Lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4, filtrato e concentrato. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia a fase inversa, eluendo con 40-55% acetonitrile in 0.1% acido trifluoroacetico acqua a isolare il composto del titolo.

ESEMPIO 358D

4-((cis-4-etil-4-idrossicicloesil)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato e isolato come descritto nell'esempio 358C.

ESEMPIO 358E

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-etil-4-idrossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 358C al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1 H), 11.35 (s, 1 H), 8.56 (d, 2 H), 8.05 (d, 1 H), 7.80 (dd, 1 H), 7.45 - 7.57 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.00 - 7.10 (m, 3 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 3.98 (s, 1 H), 3.24 - 3.31 (m, 4 H), 3.07 (s, 4 H), 2.75 (s, 2 H), 2.17 (d, 6 H), 1.95 (s, 2 H), 1.54 - 1.73 (m, 5 H), 1.35 - 1.47 (m, 4 H), 1.20 - 1.32 (m, 2 H), 1.03 - 1.18 (m, 2 H), 0.92 (s, 6 H), 0.81 (t, 3 H).

ESEMPIO 359

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(cis-4-etil-4-idrossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 358D al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1 H), 11.34 (s, 1 H), 8.60 (t, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.80 (dd, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 2 H), 7.34 (d, 2 H), 7.01 - 7.10 (m, 3 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 3.77 (s, 1 H), 3.26 (t, 2 H), 3.07 (s, 4 H), 2.76 (s, 2 H), 2.10 - 2.26 (m, 6 H), 1.95 (s, 2 H), 1.46 - 1.61 (m, 5 H), 1.28 - 1.46 (m, 6 H), 1.12 - 1.24 (m, 2 H), 0.92 (s, 6 H), 0.82 (t, 3 H).

ESEMPIO 360

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-(metossimetil)-5-metilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 360A

etile 8-metil-1,4-diossaspiro[4.5]decano-8-carbossilato

In una bottiglia da 500 ml a fondo tondo è stata aggiunta diisopropilammina (7.98 ml) in tetraidrofurano (233 ml) a dare una soluzione incolore. La miscela è stata raffreddata a -78 °C sotto N_2 e n-BuLi (2.5 M in esani, 22.40 ml) è stato aggiunto. La reazione è stata mescolata per 30 minuti ed è stato aggiunto etile 1,4-diossaspiro[4.5]decano-8-carbossilato (10 g). La reazione è stata lasciata mescolare per 1.5 ore e in quel tempo è stato aggiunto CH_3I (4.38 ml). La reazione è stata lasciata scaldare a temperatura ambiente per tutta la notte con mescolamento. È stata aggiunta acqua e lo stato acquoso è stato estratto con etil acetato. Gli organici combinati sono stati asciugati (Na_2SO_4), filtrati e concentrati mediante evaporazione su rotore. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash normale (Analogix, 0-50% esani/etil acetato).

ESEMPIO 360B

(8-metil-1,4-diossaspiro[4.5]decan-8-il)metanolo

In una bottiglia a fondo tondo da 500 ml è stato aggiunto litio alluminio idruro (1.772 g) in tetraidrofurano (234 ml) a dare una sospensione. Questa sospensione è stata raffreddata a 0 °C ed etile 8-metil-1,4-diossaspiro[4.5]decano-8-carbossilato (10.66 g) è stato aggiunto mediante imbuto per aggiunta. La reazione è stata mescolata per tutta la notte a temperatura ambiente e raffreddata di nuovo a 0 °C. Il litio alluminio idruro in eccesso è stato lentamente bloccato con 1.8 ml acqua, 1.8 ml NaOH acquoso (5N) e 5.6 ml acqua. La sospensione è stata mescolata fino a che i sali sono diventati bianchi ed è stata quindi filtrata attraverso un tampone di silica gel. Il filtrato è stato concentrato

mediante evaporazione su rotore e il residuo è stato purificato mediante colonna cromatografica flash regolare (Analogix, 0-75% esani/etil acetato).

ESEMPIO 360C

8-(metossimetil)-8-metil-1,4-diossaspiro[4.5]decano

Ad una bottiglia a fondo tondo da 250 ml sono stati aggiunti NaH (0.902 g) e tetraidrofurano (37.6 ml) a dare una sospensione. Dell'esempio 360B è stato aggiunto come soluzione di tetraidrofurano a temperatura ambiente. La sospensione è stata mescolata per 30 minuti e quindi del CH_3I (0.611 ml) è stato aggiunto. La reazione è stata mescolata sotto N_2 per tutta la notte, cautamente bloccata con fisiologica e diluita con acqua ed etere. Lo stato acquoso è stato estratto con etere (2x) e gli organici combinati sono stati asciugati (Na_2SO_4), filtrati e concentrati mediante evaporazione su rotore. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (Analogix, 0-60% esani/etil acetato).

ESEMPIO 360D

4-(metossimetil)-4-metilcicloesanone

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 360C all'esempio 353B nell'esempio 353C.

ESEMPIO 360E

2-cloro-5-(metossimetil)-5-metilcicloes-1-enecarbaldeide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 360D all'esempio 353C nell'esempio 353D.

ESEMPIO 360F

2-(4-clorofenil)-5-(metossimetil)-5-metilcicloes-1-enecarbaldeide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 360E all'esempio 353D nell'esempio 353E.

ESEMPIO 360G

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-(metossimetil)-5-metilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 360F all'esempio 353E nell'esempio 353F.

ESEMPIO 360H

Acido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-(metossimetil)-5-metilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 360G all'esempio 15G nell'esempio 15H.

ESEMPIO 360I

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-(metossimetil)-5-metilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetraidro-2H-piran-4-il)metilammino)fenilsolfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J con l'esempio 360H e l'esempio 11B con l'esempio 1F nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.68 (s, 1 H) 11.43 (s, 1 H) 8.45 - 8.72 (m, 2 H) 8.04 (d,1 H) 7.80 (dd,1 H) 7.44 - 7.61 (m, 3 H) 7.34 (d, 2 H) 6.99 - 7.20 (m, 3 H) 6.68 (dd, 1 H) 6.39 (dd, 1 H) 6.18 (d, 1 H) 3.85 (dd, 2 H) 3.25 - 3.30 (m, 4 H) 3.24 (s, 3 H) 3.02 - 3.17 (m, 6 H) 2.72 (dd, 2 H) 2.18 (s, 5 H) 2.03 - 2.13 (m, 2 H) 1.81 - 1.93 (m, 2 H) 1.57 - 1.67 (m, 2 H) 1.47 - 1.56 (m, 1 H) 1.17 - 1.41 (m, 3 H) 0.91 (s, 3 H).

ESEMPIO 361

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[3-nitro-4-({[(2S)-4-(ossetan-3-il)morfolin-2-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 361A

(S)-3-nitro-4-((4-(ossetan-3-il)morfolin-2-il)metilammino)benzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 259E con terz-butile piperazina-1-carbossilato e 3-ossetanone con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide nell'esempio 1A.

ESEMPIO 361B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(2S)-4-(ossetan-3-il)morfolin-2-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 361A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.64 (m, 4H), 3.93 (m, 1H),3.89 (d, 1H), 3.68 (dt, 1H), 3.53-3.35 (m, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.72 (d, 1H), 2.44 (d, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.85 (t, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 362

N-({3-cloro-4-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 362A

3-cloro-4-(((1*r*, 4*r*)-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi)benzensolfonammide

A una soluzione dell'esempio 341F (300 mg) in N,N-dimetilformammide (10 ml) è stato aggiunto idruro di sodio (416 mg) a porzioni. La sospensione risultante è stata mescolata per 15 minuti. E' stata aggiunta 3-Cloro-4-fluorobenzensolfonammide (425 mg) ed è stato continuato il mescolamento per 72 ore. La reazione è stata bloccata con acqua e il pH è stato regolato a ca. 7. La miscela è stata diluita con fisiologica (75 ml) ed estratta con cloruro di metilene. Il prodotto grezzo è stato isolato dallo strato asciutto di cloruro di metilene mediante concentrazione ed è stato purificato su silica gel eluito con un gradiente a step 10, 25, 50 % etil acetato in cloruro di metilene a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 362B

N-({3-cloro-4-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 362A all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (400 MHz, piridin- d_5) δ 13.07 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (m, 2H), 5.34 (br s, 2H), 3.82 (d, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.97 - 1.85 (m, 7H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 7H), 0.94 (m, 6H).

ESEMPIO 363

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(2-cianoetil)(ciclopropil)ammino]-1-fluorocicloesil}metossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 363A

4-((4'-fluorospiro[benzo[d][1,3]diossole-2,r-cicloesano]-4'-il)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

A una soluzione dell'esempio 350C (495 mg) in N,N-dimetilformammide (6 ml) è stato aggiunto NaH (65% in olio minerale, 320 mg). La miscela è stata mescolata per 30 minuti, e quindi è stata aggiunta 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (457 mg). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata versata su $NH:_4Cl$ acquoso ed estratta con etil acetato (300 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua, fisiologica e asciugati con Na_2SO_4. Dopo filtrazione ed evaporazione del solvente, il residuo è stato caricato su di una cartuccia di silica gel ed è stato eluito con 30% etil acetato in esano a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 363B

4-((1-fluoro-4-ossocicloesil)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

A una soluzione dell'esempio 363A (860 mg) in etanolo (30 ml) è stato aggiunto HCl concentrato (10 ml) e la miscela è stata mescolata a 100°C per 3 ore. La miscela è stata neutralizzata con Na_2CO_3 solido ed estratta con diclorometano (300 ml) e lavata con $NaHCO_3$ acquoso, acqua, fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Filtrazione ed evaporazione del solvente hanno dato il composto del titolo.

ESEMPIO 363C

4-((4-((2-cianoetil)(ciclopropil)ammino)-l-fluorocicloesil)metossi)-3-nitrobenzensolfonammide

A una soluzione dell'esempio 363B (200 mg) in diclorometano (6 ml) è stato aggiunto 3-(ciclopropilammino)propanonitrile (64 mg) seguito da triacetossiboroidruro di sodio (184 mg). La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela di reazione è stata diluita con diclorometano (400 ml) e lavata con 2N NaOH acquoso, acqua, e fisiologica. Dopo asciugatura con Na_2SO_4, la miscela è stata filtrata ed evaporazione del solvente ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 363D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(2-cianoetil)(ciclopropil)ammino]-1-fluorocicloesil}metossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 363C all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.66 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.02 (d, 2 H), 7.51 (m, 3 H), 7.40 (m, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 7.04 (d, 2 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.39 (d, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 4.27 (d, 2 H), 3.13 (m, 4 H), 2.88 (m, 3 H), 2.67 (m, 4 H), 2.09 (m, 10 H), 1.49 (m, 9 H), 0.93 (s, 6 H), 0.45 (m, 4 H).

ESEMPIO 364

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-nitro-6-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 364A

Acido 6-ammino-5-nitropiridin-3-solfonico

Dell'acido 6-amminopiridin-3-solfonico (20 g) in H_2SO_4 concentrato (80 ml) è stato scaldato a 50°C fino a quando era completamente disciolto. A questa soluzione è stato aggiunto HNO_3 fumante lentamente per 20 minuti, in modo che la temperatura interna non superasse i 55 °C. Una volta completata l'aggiunta, la miscela di reazione è stata scaldata a 50°C per 1 ora. Dopo è stata raffreddata a temperatura ambiente, è stata versata in 150 g di ghiaccio. La miscela è stata mescolata per un'altra ora. la bottiglia è stata raffreddata a 0°C, ed è stata mantenuta a 0°C per altre 2 ore. Il solido è stato recuperato mediante filtrazione, e lavato con 1:1 acqua/etanolo freddo (20 ml), seguito da dietil etere (10 ml). Il solido è stato asciugato in un forno sotto vuoto per tutta la notte a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 364B

Acido 6-idrossi-5-nitropiridin-3-solfonico

Dell'esempio 364A (4.0 g) in HCl acquoso (37%, 12 ml) e acqua (50 ml) è stato trattato con nitrito di sodio (1.19 g) in acqua (8 ml) a gocce a 0°C. Una volta completata l'aggiunta, la miscela di reazione è stata mescolata a 0°C per 1 ora. La miscela è stata scaldata a riflusso per 2 ore. È stata distillata via l'acqua a dare un residuo asciutto. Dopo il residuo è stato raffreddato a temperatura ambiente ed è stata aggiunta una soluzione di 1:1 etano/acqua (20 ml). La sospensione risultante è stata raffreddata a 0°C, e tenuta a 0°C per 1 ora. Il solido è stato recuperato mediante filtrazione a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 364C

Cloruro di 6-cloro-5-nitropiridin-3-solfonile

Una miscela dell'esempio 364B (2.6 g), PCl_5 (5.91 g), e $POCl_3$ (10 ml) è stata scaldata a 120 °C per 4 ore. La sospensione iniziale è diventata una soluzione trasparente, Il $POCl_3$ in eccesso è stato distillato via. Dopo è stato raffreddato a temperatura ambiente, il residuo è stato versato in 50 g di ghiaccio fatto a pezzi. Il solido è stato estratto in etil acetato. Lo stato acquoso è stato estratto con altro etil acetato. Gli strati organici combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con $MgSO_4$, filtrati e concentrati a dare prodotto grezzo che è stato usato nel passaggio successivo senza altra purificazione.

ESEMPIO 364D

6-cloro-5-nitropiridin-3-solfonammide

Dell'esempio 364C in tetraidrofurano (10 ml) è stato raffreddato a -10 °C. A questa soluzione è stato aggiunto idrossido d'ammonio concentrato (0.82 ml) a gocce. La soluzione è stata mescolata a -10 °C per 10 minuti. Il solvente è stato rimosso sotto pressione a temperatura ambiente. Il residuo è stato diviso tra acqua ed etil acetato. Lo stato acquoso è stato estratto con altro etil acetato. Gli strati organici combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con $MgSO_4$, filtrati e concentrati. Il residuo è stato

purificato su colonna cromatografica flash su silica gel usando 5-50% etil acetato in esani a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 364E

5-nitro-6-((tetraidro-2H-piran-4-il)metilammino)piridin-3-solfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 364D con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide e (tetraidro-2H-piran-4-il)metanammina con (4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metanammina nell'esempio 138D.

ESEMPIO 364F

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-nitro-6-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 364E all'esempio 11B nell'esempio 11D.^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47-7.48 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.22 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 1.90-2.27 (m, 12H), 1.58 (dd, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.18-1.28 (m, 2H), 0.88-0.93 (m, 8H).

ESEMPIO 365

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(2-ossaspiro[3.5]non-7-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 365A

7-(azidometil)-2-ossaspiro[3.5]nonano

Ad una bottiglia a fondo tondo da 250 ml è stato aggiunto dell'esempio 351F (350 mg) in tetraidrofurano (75.0 ml) a dare una soluzione incolore. La soluzione è stata raffreddata a 0 °C, sono stati aggiunti trifenilfosfina (2.94 g), diisopropile azodicarbossilato (2.18 ml) e difenile fosforazidato (2.32 ml) e la reazione è stata mescolata per 30 minuti a temperatura ambiente. La miscela è stata concentrata e il residuo purificato mediante colonna cromatografica flash regolare (Analogix, 0-20% esani/etil acetato).

ESEMPIO 365B

2-ossaspiro[3.5]nonan-7-ilmetanammina

Ad una bottiglia a fondo tondo da 50 ml è stato aggiunto 10% palladio su carbone (58.7 mg). La bottiglia è stata irrorata con N_2 e l'esempio 365A (400 mg) è stato aggiunto come soluzione di metanolo (10.5 ml). La bottiglia è stata quindi irrorata varie volte con H_2 (via balloon) e scaldata a 45 °C per 2 ore. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, filtrata attraverso celite e il filtrato è stato concentrato mediante evaporazione su rotore. Il residuo è stato usato nel passaggio successivo senza altra purificazione.

ESEMPIO 365C

4-(2-ossaspiro[3.5]nonan-7-ilmetilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 365B con 1-(tetraidropiran-4-il)metilammina nell'esempio 1F.

ESEMPIO 365D

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-(4-(2-ossaspiro[3.5]nonan-7-ilmetilammino)-3-nitrofenilsolfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 365C all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1 H) 11.25 - 11.49 (m, 1 H) 8.48 - 8.66 (m, 2 H) 8.03 (d, 1 H) 7.79 (dd, 1 H) 7.41 - 7.61 (m, 3 H) 7.27 - 7.40 (m, 2 H) 7.05 (t, 3 H) 6.67 (dd, 1 H) 6.39 (dd, 1 H) 6.18 (d, 1 H) 4.29 (s, 2 H) 4.19 (s, 2 H) 3.17 - 3.27 (m, 2 H) 2.99 - 3.14 (m, 4 H) 2.69 - 2.79 (m, 2 H) 2.09 - 2.28 (m, 6 H) 2.04 (d, 2 H) 1.95 (s, 2 H) 1.66 (d, 2 H) 1.49 - 1.61 (m, 1 H) 1.29 - 1.45 (m, 4 H) 0.93 - 1.05 (m, 2 H) 0.92 (s, 6 H).

ESEMPIO 366

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciano-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 366A

terz-butile (4-ciano-4-metilcicloesil)metilcarbammato

Ad una soluzione raffreddata (-78°C) di terz-butile (4-cianocicloesil)metilcarbammato (500 mg) in tetraidrofurano (10 ml) è stato aggiunto litio diisopropilammide (2.0 ml, 2M in eptano). La miscela è stata mescolata a -78°C per 30 minuti prima dell'aggiunta di CH_3I (1 ml). La miscela è stata quindi mescolata e la temperatura è stata lasciata salire a temperatura ambiente. La reazione è stata bloccata con NH_4Cl acquoso e la miscela è stata estratta con etil acetato (300 ml) e lavata con acqua, fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Filtrazione ed evaporazione del solvente e cromatografia su silica gel (40% etil acetato in esano) del materiale grezzo ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 366B

4-(amminometil)-1-metilcicloesancarbonitrile

A una soluzione dell'esempio 366A (480 mg) in diclorometano (10 ml) è stato aggiunto acido trifluoroacetico (10 ml). La miscela è stata mescolata per 3 ore. La miscela è stata

quindi concentrata sotto vuoto ed è stata usata direttamente nella reazione successiva senza altra purificazione.

ESEMPIO 366C

4-((4-ciano-4-metilcicloesil)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

A una soluzione di 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (362 mg) in tetraidrofurano (10 ml) sono stati aggiunti dell'esempio 366B (250 mg) e N,N-diisopropiletilammina (2 ml) . La miscela è stata mescolata per tutta la notte. La miscela è stata diluita con etil acetato (300 ml) e lavata con acqua, fisiologica e asciugata con Na_2SO_4. Filtrazione ed evaporazione del solvente hanno dato il composto del titolo.

ESEMPIO 366D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciano-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 3J all'esempio 1E e l'esempio 366C all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.67 (s, 1 H), 11.37 (m, 1 H), 8.59 (m, 2 H), 8.04 (d, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.51 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.10 (d, 1 H), 7.04 (d, 2 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.39 (m, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 3.07 (m, 4 H), 2.75 (m, 2 H), 2.17 (m, 7 H), 1.76 (m, 9 H), 1.32 (m, 9 H), 0.92 (s, 6 H).

ESEMPIO 367 (non rivendicato)

{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)ammino}metile pivalato

Questo esempio è stato preparato sostituendo clorometile pivalato con clorometile butirrato nell'esempio 368. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.72 (s, 1H),

8.43 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.36 (m, 3H), 7.03 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.40 (d, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.08 (br m, 4H), 2.73 (br s, 2H), 2.18 (br m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.39 (m, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 368 (Non rivendicato)

{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)ammino}metile butirrato

Dell'esempio 37E (500 mg) è stato sciolto in acetonitrile (3.7 ml) e sono stati aggiunti clorometile butirrato (77 mg) e base di Hunig (73 mg). La reazione è stata scaldata a riflusso per un giorno. Dopo raffreddamento e diluizione con dimetilsolfossido (4 ml) la reazione è stata purificata mediante HPLC preparativa usando una colonna 250 x 50 mm C18 ed eluendo con 20-100% CH_3CN vs. 0.1% acido trifluoroacetico in acqua, dando il prodotto come sale trifluoroacetato. Il sale dell'acido trifluoroacetico è stato disciolto in diclorometano (6 ml) e lavato con 50% $NaHCO_3$ acquoso. Lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4 anidro, filtrato e concentrato a fornire il composto del titolo. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.72 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.36 (m, 3H), 7.03 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.40 (d, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.08 (br m, 4H), 2.73 (br s, 2H), 2.18 (m, 8H), 1.96 (s, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.39 (m, 4H), 0.92 (s, 6H), 0.75 (t, 3H).

ESEMPIO 369

4-[4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}($^2H_8$)piperazin-1-il]-*N*-({3-nitro-4-[(tetraidro-2*H*-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 369A

metile 4-[(2,2,3,3,5,5,6,6-$^2H_8$)piperazin-1-il]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilossi)benzoato

In un contenitore da 40 ml sono stati aggiunti dell'esempio 3H (1.55 g) e piperazina-d_8 (2.040 g) in dimetilsolfossido (13 ml). La soluzione è stata scaldata a 85°C per 2.5 ore, ed è stata quindi lasciata raffreddare a temperatura ambiente per tutta la notte. La miscela è stata trasferita in una bottiglia da 120 ml ed è stata raffreddata a 5-10 °C. Del diclorometano (30 ml) è stato aggiunto, e quindi è stata aggiunta acqua (10 ml) con una siringa per 5 minuti mantenendo la temperatura a non più di 15°C. Gli strati sono stati separati e lo strato organico è stato lavato con acqua (4x 10-15 ml) fino a che il pH dello strato acquoso era 8-9. Lo strato organico è stato filtrato attraverso Na_2SO_4 e sciacquato con diclorometano (5 ml), e concentrato a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 369B

metile 4-[4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}($^2H_8$)piperazin-1-il]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilossi)benzoato

In una bottiglia da 100 ml a fondo tondo, dell'esempio 369A (3.4 g), dell'esempio 290B (1.321 g) e diclorometano (3 ml) sono stati aggiunti ad una bottiglia a fondo tondo da 100 ml a temperatura ambiente. In una bottiglia a fondo tondo da 50 ml con tre colli separata, sono stati aggiunti triacetossiboroidruro di sodio (1.330 g) e diclorometano (12 ml) sono stati aggiunti a dare un impasto. Dopo raffreddamento della bottiglia a fondo tondo da 50 ml a 18-20 °C, è stata aggiunta una soluzione addotto di piperazina /aldeide mediante siringa per 5 minuti. Il triacetossiboroidruro si è sciolto gradualmente a dare una soluzione trasparente dopo ~5 minuti. Dopo altri 10 minuti, la soluzione è diventata torbida. Dopo 16 ore, la reazione è stata raffreddata a 5-10 °C. E' stato aggiunto ì $NaHCO_3$ acquoso saturo (12 ml) per 5 minuti mantenendo la temperatura a non più di 10 °C. Gli strati sono stati separati e lo strato organico è stato lavato con $NaHCO_3$ acquoso saturo, e 10% NaCl (12 ml), e quindi filtrato attraverso Na_2SO_4 e sciacquato con diclorometano (4 ml). La soluzione è stata concentrata su un rotovap, e concentrata con metanolo (40 ml). La soluzione risultante è stata raffreddata a 5-10 °C,

e il prodotto precipitato. La soluzione è stata mescolata a temperatura ambiente per 30 minuti, quindi filtrata e sciacquata con metanolo (5 ml), e il prodotto è stato asciugato all'aria.

ESEMPIO 369C

Acido 4-[4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}($^2H_8$)piperazin-1-il]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilossi)benzoico

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 369B all'esempio 15G nell'esempio 15H.

ESEMPIO 369D

4-[4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}($^2H_8$)piperazin-1-il]-*N*-({3-nitro-4-[(tetraidro-2*H*-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Ad una miscela dell'esempio 369C (2.0g), dell'esempio 1F (1.1g) e N,N-dimetilpiridin-4-ammina (0.7 g) in diclorometano (20 ml) è stato aggiunto 1-etil-3-[3-(dimetilammino)propil]-carbodiimide idrocloruro (0.8 g). La miscela di reazione è stata mescolata a temperatura ambiente per tutta la notte. La reazione è stata bloccata con N,N-dimetiletano-1,2-diammina (0.6g) e mescolata a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela è stata estratta con 20% acido acetico acquoso e lavata con 5% NaCl acquoso. Metanolo (2 ml) ed etil acetato (18 ml) sono stati aggiunti e il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione a fornire il composto del titolo. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido -d_6) δ 11.71 (s, 1H), 11.37 (s, br, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.47 - 7.54 (m, 3H), 7.31 - 7.34 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.01 - 7.03 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.21 - 3.30 (m, 4H), 3.00 - 3.10 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.05 - 2.24 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.80 - 1.93 (m, 1H), 1.55 - 1.64 (m, 2H), 1.37 (t, 2H), 1.18 - 1.31 (m, 2H), 0.90 (s, 6H).

ESEMPIO 370

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-{[3-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il]solfonil}benzammide

ESEMPIO 370A

5-ammino-6-((tetraidro-2H-piran-4-il)metilammino)piridin-3-solfonammide

Una miscela dell'esempio 364E (0.16 g) e 5% palladio on carbon (0.025 g) in etanolo (5 ml) è stato trattato con a balloon di idrogeno. La miscela di reazione è stata mescolata per tutta la notte. Il solido è stato filtrato via. Il filtrato è stato concentrato. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su silica gel a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 370B

3-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-solfonammide

Dell'esempio 370A (0.085 g) in acqua (10 ml) è stato trattato con H_2SO_4 concentrato (0.5 ml). La soluzione è stata raffreddata a 0 °C. A questa soluzione è stato aggiunto $NaNO_2$ (0.023 g) in acqua (1 ml) a gocce. La soluzione è stata mescolata per 1 ora a 0 °C. La miscela di reazione è stata versata in soluzione satura di $NaHCO_3$, ed estratta con etil acetato tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con $MgSO_4$, filtrati e concentrati a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 370C

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-ilsolfonil)benzammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 370B all'esempio 11B nell'esempio 11D.^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45-7.46 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, 2H),

7.05 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.63 (d, 2H), 3.80 (dd, 2H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.16 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.19-2.29 (m, 6H), 1.97 (s, 2H), 1.33-1.41 (m, 6H), 0.93 (s, 2H).

ESEMPIO 371

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(6-{[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-5-nitropiridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 371A

6-((trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metilammino)-5-nitropiridin-3-solfonammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 364D per 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide e l'esempio 376B all'esempio 138C nell'esempio 138D. Il composto del titolo è stato isolato mediante sistema a fase inversa Gilson Prep HPLC con una colonna Fenomenex prep (Luna, 5 µ, C18(2), 250X21.20 mm, 5 Å) eluendo con 20-80% acetonitrile in acqua con 0.1% TFA.

ESEMPIO 371B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(6-{[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-5-nitropiridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 371A all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.63 (s, 1H), 11.53 - 10.99 (m, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.71 (dd, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.61 - 7.44 (m, 3H), 7.44 - 7.28 (m, 2H), 7.12 - 6.97 (m, 2H), 6.76 - 6.61 (m, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.24 (dd, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.37 (ddd, 11H), 1.07 (s, 3H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 372

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-ciano-6-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 372A

etile 4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidina-4-carbossilato

A del 1-*terz*-butile 4-etile 4-fluoropiperidina-1,4-dicarbossilato (1.00 g) è stato aggiunto HCl (4.0M in diossano, 4.54 ml). Dopo 1 ora la reazione è stata concentrata e asciugata sotto vuoto spinto. Il solido risultante è stato disciolto in diclorometano (5 ml) e trattato con triacetossiboroidruro di sodio (1.155 g) e ossetan-3-one (0.262 g) e mescolato per tutta la notte. La reazione è stata bloccata con soluzione satura di $NaHCO_3$ (20 ml) ed estratto in diclorometano (2 x 25 ml). Lo strato organico è stato asciugato con solfato di magnesio, filtrato e concentrato. La cromatografia su silica gel (Reveleris 80 g) eluendo con un gradiente di 0.5% a 3.75% metanolo/diclorometano per 40 minuti (flusso = 30 ml/minuto) ha dato il composto del titolo.

ESEMPIO 372B

(4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il)metanolo

A una soluzione dell'esempio 372A (0.59 g) in tetraidrofurano (5 ml) è stato aggiunto litio alluminio idruro (1.80 ml) a 0°C. La reazione è stata rimossa dal bagno ghiacciato e lasciata scaldare a temperatura ambiente. La reazione è stata bloccata con l'aggiunta gocce di 0.6 ml di acqua seguita da 0.2 ml di NaOH acquoso 2N. La reazione è stata filtrata attraverso terra diatomacea e sciacquata con etil acetato (50 ml). Gli organici sono stati concentrati e caricati su silica gel (Reveleris 40 g) ed eluiti usando un gradiente di 0.75% a 7.5% metanolo/diclorometano per 30 minuto (flusso = 40 ml/minuti) a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 372C

5-bromo-6-((4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 372B con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo e l'esempio 36A con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide nell'esempio 24A.

ESEMPIO 372D

5-ciano-6-((4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 372C all'esempio 36B nell'esempio 36C.

ESEMPIO 372E

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(5-ciano-6-((4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il)metossi)piridin-3-ilsolfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 372D all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 4H), 7.06 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.37 - 6.22 (m, 2H), 4.65 - 4.40 (m, 6H), 3.58 (s, 1H), 3.12 (s, 6H), 2.84 - 2.59 (m, 4H), 2.17 (s, 6H), 1.96 (d, 6H), 1.41 (s, 2H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 373

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)morfolin-4-carbossammide

ESEMPIO 373A

morfolin-4-carbossammide

Una soluzione di cloruro di morfolin-4-carbonile (2.0 g) in metanolo (10 ml) e 7 N NH_3 in metanolo (5 ml) è stata mescolata a 45 °C per tutta la notte. La miscela è stata concentrata a dare un solio che è stato asciugato sotto vuoto.

ESEMPIO 373B

N-(2-nitro-4-solfamoilfenil)morfolin-4-carbossammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 373A con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo nell'esempio 24A.

ESEMPIO 373C

N-(4-(N-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)solfamoil)-2-nitrofenil)morfolin-4-carbossammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 373B all'esempio 130C nell'esempio 130D. ^{1}H NMR (500MHz, piridina-d_5) δ 13.02 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.67 (m, 4H),3.58 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).

ESEMPIO 374

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(metossimetil)cicloesil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 374A

(4,4-dietossicicloesil)metanolo

Dell'etile 4, 4-dietossicicloesancarbossilato (6.67 g) sintetizzato secondo una procedura in letteratura (European Journal of Organic Chemistry, 2008, 5, 895) in tetraidrofurano (60 ml) è stato trattato con 2 M litio alluminio idruro in tetraidrofurano (14.5 ml) a 0°C per 1 ora. E' stata aggiunta acqua (3 ml) lentamente per bloccare la reazione. I precipitati sono stati filtrati via e lavati con etil acetato. Il filtrato è stato asciugato con Na_2SO_4, filtrato e concentrato a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 374B

1,1-dietossi-4-(metossimetil)cicloesano

Dell'esempio 374A (665 mg) in tetraidrofurano (20 ml) è stato trattato con NaH (394 mg) per 30 minuti e quindi è stato aggiunto CH_3I (0.267 ml) lentamente. La miscela risultante è stata mescolata per tutta la notte e la reazione è stata bloccata con qualche goccia di acqua. La miscela è stata concentrata e il residuo è stato sospeso in acqua ed estratto con diclorometano. Lo strato organico è stato asciugato con Na_2SO_4, filtrato e concentrato. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash, ed è stato eluito con 0-15% etil acetato in diclorometano a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 374C

4-(metossimetil)cicloesanone

Dell'esempio 374B (2.2 g) in una miscela di acqua (3 ml) e acido acetico (12 ml) è stata scaldata a 65°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata concentrata. Il residuo è stato mescolato con acqua e $NaHCO_3$ acquoso saturo ed estratto con diclorometano. Lo strato di diclorometano è stato asciugato con Na_2SO_4, filtrato e concentrato a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 374D

4-(metossimetil)cicloesancarbonitrile

Ad una soluzione fredda (-10°C) dell'esempio 374C (1.18 g) e toluensolfonilmetile isocianuro (2.268 g) in dimetossietano (3 ml) e etanolo assoluto (0.1 ml) è stato aggiunto (a piccole porzioni) terz-butossido di potassio (2.235 g). La miscela di reazione è stata mescolata continuamente a <5°C per 30 minuti, scaldata a temperatura ambiente, scaldata a 35°C per 30 minuti e quindi a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata concentrata e il residuo è stato disciolto in acqua-fisiologica, ed estratto con diclorometano. Lo strato di diclorometano è stato purificato mediante cromatografia flash, ed è stato eluito con 5% etil acetato in diclorometano a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 374E

(4-(metossimetil)cicloesil)metanammina

A una soluzione dell'esempio 374D (460 mg) in tetraidrofurano (15 ml) è stato aggiunto 2M litio alluminio idruro in tetraidrofurano (2.252 ml) lentamente. La miscela di reazione è stata mescolata a temperatura ambiente per 1 ora, portata a riflusso per 1 ora e raffreddata. Sono stati aggiunti 2 ml di NaOH acquoso 2M e acqua (5 ml). Il solido è stato filtrato via e lavato con etere. Il filtrato è stato concentrato. Il residuo è stato mescolato con diclorometano (50 ml) e la miscela risultante è stata asciugata con Na_2SO_4 e concentrata a fornire il composto del titolo.

ESEMPIO 374F

4-((4-(metossimetil)cicloesil)metilammino)-3-nitrobenzensolfonammide

Dell'esempio 374E (450 mg) e 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (693 mg) in tetraidrofurano (10 ml) sono stati mescolati per tutta la notte. La miscela di reazione è stata concentrata e il residuo è stato sospeso in una miscela di CH_3CN, metanolo e acqua. I precipitati sono stati raccolti, lavati con acqua e asciugati a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 374G

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((4-(metossimetil)cicloesil)metilammino)-3-nitrofenilsolfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato come descritto nell'esempio 11D usando l'esempio 374F al posto dell'esempio 11B. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 8.53 - 8.61 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.77 - 7.82 (m, 1H), 7.47 - 7.55 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.02 - 7.09 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.18 - 3.27 (m, 5H), 3.04 - 3.14 (m, 5H), 2.75 (s, 2H), 2.11 - 2.24 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.69 - 1.84 (m, 3H), 1.33 - 1.63 (m, 7H), 0.84 - 1.05 (m, 9H).

ESEMPIO 375

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-cloro-6-{[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 375A

metile 1-(tiazol-2-il)piperidina-4-carbossilato

Una miscela di metile piperidina-4-carbossilato (2.045 g), 2-bromotiazole (1.64 g), e Cs_2CO_3 (5.86 g) in dimetilformammide (15 ml) è stata scaldata a 100 °C per tutta la notte. Dopo essere stata raffreddata a temperatura ambiente, la miscela di reazione è stata divisa tra acqua ed etil acetato. Lo strato organico è stato separato, e lo stato acquoso è stato estratto con altro etil acetato tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con fisiologica, asciugati con $MgSO_4$, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su silica gel a dare il composto del titolo.

ESEMPIO 375B

(1-(tiazol-2-il)piperidin-4-il)metanolo

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 375A all'esempio 339A nell'esempio 339B.

ESEMPIO 375C

5-cloro-6-((1-(tiazol-2-il)piperidin-4-il)metossi)piridin-3-solfonammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 375B con (tetraidro-2H-piran-4-il)metanolo e l'esempio 40A all'esempio 36A nell'esempio 36B.

ESEMPIO 375D

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-(5-cloro-6-((1-(tiazol-2-il)piperidin-4-il)metossi)piridin-3-ilsolfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 375C all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48-7.49 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.92 (d, 2H), 2.98-3.10 (m, 6H), 2.86 (s, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.03-2.15 (m, 3H), 1.96 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.82-1.86 (m, 2H), 1.33-1.44 (m, 4H), 0.93 (s, 6H).

ESEMPIO 376

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(6-{[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-5-nitropiridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 376A

terz-butile (4-idrossi-4-metilcicloesil)metilcarbammato

Una soluzione di terz-butile (4-ossocicloesil)metilcarbammato (1.00 g) è stata disciolta in tetraidrofurano (20 ml) e raffreddata a -78°C. E' stato aggiunto bromuro di

metilmagnesio (4.40 ml) a gocce. La reazione è stata mescolata per 2 ore a -78°C quindi lasciata scaldare a 0°C e mescolata per 30 minuti. La sospensione risultante è stata bloccata con acqua (10 ml), diluita con etere (50 ml), lavata con cloruro d'ammonio (25 ml), lavata con fisiologica (25 ml), asciugata con solfato di magnesio, filtrata e concentrata. La cromatografia su silica gel (Reveleris 80 g) eluendo usando un gradiente di 5% a 50% etil acetato/diclorometano per 30 minuti (flusso = 60 ml/min) ha dato il composto del titolo come una miscela ~2:1 di isomero cis e trans.

ESEMPIO 376B

4-(amminometil)-1-metilcicloesanolo

A una soluzione dell'esempio 376A (0.75 g) in diclorometano (3 ml) sono state aggiunte alcune gocce di acqua seguite da acido trifluoroacetico (1.19 ml) e la reazione è stata mescolata a temperatura ambiente. Dopo mescolamento per 2 ore è stato aggiunto altro acido trifluoroacetico (0.5 ml). Dopo altre 4 ore la reazione è stata concentrata e asciugata sotto vuoto spinto. Il solido oleoso risultante è stato triturato con dietil etere mediante sonicazione. Filtrazione e lavaggio con dietil etere hanno dato il composto del titolo come sale dell'acido trifluoroacetico e una miscela dell'isomero cis e trans.

ESEMPIO 376C

6-((cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metilammino)-5-nitropiridin-3-solfonammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 364D con 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide e l'esempio 376B con (4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metanammina nell'esempio 138D. Il composto del titolo è stato isolato mediante sistema Gilson Prep HPLC a fase inversa con una colonna Fenomenex prep (Luna, 5 µ, C18(2), 250X21.20 mm, 5 Å) eluendo con 20-80% acetonitrile in acqua con 0.1% TFA.

ESEMPIO 376D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(6-{[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-5-nitropiridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Questo esempio è stato preparato sostituendo l'esempio 376C all'esempio 11B nell'esempio 11D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsolfossido-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.15-2.33 (m, 6H), 1.96 (s, 1H), 1.34-1.59 (m, 9H), 1.17-1.24 (m, 2H), 1.07 (s, 2H), 0.92 (s, 6H).

ESEMPIO 377

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-metossi-5-metilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 378D all'esempio 1E e l'esempio 337M all'esempio 1F nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.07 (s, 1H), 9.31 (d, 1H), 8.68 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 3.20 (m, 5H), 3.06 (t, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.57 (d, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.17 (m, 6H), 1.86 (m, 5H), 1.69 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.23 (m, 5H).

ESEMPIO 378

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-metossi-5-metilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide

ESEMPIO 378A

2-cloro-5-metossi-5-metilcicloes-1-enecarbaldeide

Della dimetilformammide (1.298 ml) in diclorometano (2.0 ml) a -10 °C è stata trattata a gocce con $POCl_3$ (1.426 ml) a dare una soluzione incolore. La miscela è stata mescolata 5 minuti e quindi scaldata a temperatura ambiente e mescolata 30 minuti. La soluzione è stata raffreddata a -10 °C, trattata a gocce con una soluzione di 4-metossi-4-metilcicloesanone (1.74 g) in diclorometano (2.5 ml), e mescolata per 4 ore a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata versata su una miscela di ghiaccio e soluzione acquosa sodio acetato 25%. Dopo scongelamento del ghiaccio, la miscela di reazione è stata versata in un imbuto di separazione ed estratta con dietil etere (4 x 125 ml). Gli estratti in dietil etere sono stati lavati con soluzione $NaHCO_3$ e fisiologica, asciugati ($MgSO_4$), filtrati e concentrati. Il concentrato è stato cromatografato su silica gel con 0 a 5%etil acetato in esani come eluente.

ESEMPIO 378B

2-(4-clorofenil)-5-metossi-5-metilcicloes-1-enecarbaldeide

Dell'esempio 378A (1.55 g), acido 4-clorofenilboronico (1.542 g), $PdOAc_2$ (0.055 g), K_2CO_3 (2.84 g) e bromuro di tetrabutilammonio (2.65 g) sono stati combinati in una bottiglia a fondo tondo da 50-ml dotata di una barra magnetica per mescolare. E' stata aggiunta acqua (9.13 ml). Il contenitore è stato irrorato con azoto, tappato e mescolato a 45 °C per 14 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e divisa tra fisiologica e dietil etere. Lo strato organico è stato lavato con fisiologica, asciugato ($MgSO_4$), filtrato attraverso un tampone di celite, concentrato e cromatografato su silica gel con 5 a 20% etil acetato in esani come eluente.

ESEMPIO 378C

metile 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-metossi-5-metilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 378B con 4'-clorobifenil-2-carbossaldeide e l'esempio 15F per terz-butile piperazina-1-carbossilato nell'esempio

1A tranne che un piccolo quantitativo di DMSO è stato aggiunto alla miscela di reazione.

ESEMPIO 378D

Acido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-metossi-5-metilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 378C all'esempio 15G nell'esempio 15H.

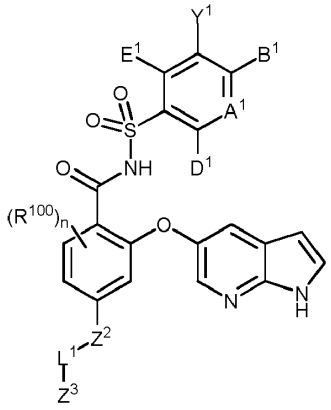
ESEMPIO 378E

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-metossi-5-metilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetraidro-2H-piran-4-il)metilammino)fenilsolfonil)benzammide

Il composto del titolo è stato preparato sostituendo l'esempio 378D all'esempio 1E nell'esempio 1G. ^{1}H NMR (500 MHz, piridina-d_5) δ 13.07 (s, 1H), 9.31 (d, 1H), 8.68 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.30 (td, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.06 (t, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.57 (d, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.16 (m, 6H), 1.81 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.57 (dd, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.21 (s, 3H).

RIVENDICAZIONI

1. Composto avente Formula (II)



(II),

o un suo sale terapeuticamente accettabile, in cui

R^{100} è R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, SR^{57}, $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57}, $C(O)_R{}^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $OC(O)R^{57}$, $OC(O)OR^{57}$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, 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 oppure I;

n è 0, 1,2, oppure 3;

A^1 è N oppure $C(A^2)$;

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

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

B^1 è H, R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NMR^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, $C(O)NH_2$ oppure $C(O)OR^{1A}$;

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

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

Y^1 è 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}, $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ oppure $NHSO_2R^{17}$; o

E^1 e Y^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene, naftilene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene; e

A^2, B^1, e D^1 sono indipendentemente selezionati H, R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ oppure $C(O)OR^{1A}$; o

Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene, naftilene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene; e

A^2, D^1, ed e^1 sono indipendentemente selezionati H, R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ oppure $C(O)OR^{1A}$; o

A^2 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene, naftilene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene; e

D^1, E^1, e Y^1 sono indipendentemente selezionati H, R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ oppure $C(O)OR^{1A}$; o

A^2 e D^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene, naftalene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene; e

B^1, E^1, e Y^1 sono indipendentemente selezionati H, R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OCCCOR^1$, 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, $C(O)NH_2$ oppure $C(O)OR^{1A}$;

R^1 è R^2, R^3, R^4 oppure R^5;

R^{1A} è cicloalchile, cicloalchenile oppure cicloalchinile;

R^2 è fenile, che è non fuso oppure fuso con R^{2A}; R^{2A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^3 è eteroarile, che è non fuso oppure fuso con R^{3A}; R^{3A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^4 è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile, ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{4A}; R^{4A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^5 è alchile, alchenile oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno o due o tre sostituenti indipendentemente selezionati tra 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 e I;

R^6 è C_2-C_5-spiroalchile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con OH, (O), N_3, CN, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br, I, NH_2, $NH(CH_3)$ oppure $N(CH_3)_2$;

R^{6A} e R^{6B} sono alchile indipendentemente selezionato;

R^7 è R^8, R^9, R^{10} oppure R^{11};

R^8 è fenile, che è non fuso oppure fuso con R^{8A}; R^{8A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^9 è eteroarile, che è non fuso oppure fuso con R^{9A}; R^{9A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{10} è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile, ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{10A}; R^{10A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{11} è alchile, alchenile oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno o due o tre sostituenti indipendentemente selezionati tra 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 e I;

R^{12} è R^{13}, R^{14}, R^{15} oppure R^{16};

R^{13} è fenile, che è non fuso oppure fuso con R^{13A}; R^{13A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{14} è eteroarile, che è non fuso oppure fuso con R^{14A}; R^{14A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{15} è cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene, ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{15A}; R^{15A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{16} è alchile, alchenile oppure alchinile;

R^{17} è R^{18}, R^{19}, R^{20} oppure R^{21};

R^{18} è fenile, che è non fuso oppure fuso con R^{18A}; R^{18A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{19} è eteroarile, che è non fuso oppure fuso con R^{19A}; R^{19A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{20} è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{20A}; R^{20A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{21} è alchile, alchenile oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno o due o tre sostituenti indipendentemente selezionati tra 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 e I;

R^{22} è R^{23}, R^{24} oppure R^{25};

R^{23} è fenile, che è non fuso oppure fuso con R^{23A}; R^{23A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{24} è eteroarene, che è non fuso oppure fuso con R^{24A}; R^{24A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{25} è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile, ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{25A}; R^{25A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

Z^2 è R^{28}, R^{29} oppure R^{30};

L^1 è R^{37}, OR^{37}, SR^{37}, $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37}, $C(O)R^{37}$, $CO(O)R^{37}$, $OC(O)R^{37}$, $OC(O)OR^{37}$, NHR^{37}, C(O)NH, $C(O)NR^{37}$, $C(O)NHOR^{37}$, $C(O)NHSO_2R^{37}$, SO_2NH, $SO2NHR^{37}$, C(N)NH oppure $C(N)NHR^{37}$;

R^{28} è fenilene, che è non fuso oppure fuso con R^{28A}; R^{28A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{29} è eteroarilene, che è non fuso oppure fuso con R^{29A}; R^{29A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{30} è cicloalchilene, cicloalchenilene, eterocicloalchilene oppure eterocicloalchenilene, ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{30A}; R^{30A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{37} è un legame oppure R^{37A};

R^{37A} è alchilene, alchenilene, oppure alchinilene, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno o due o tre sostituenti indipendentemente selezionati tra R^{37B}, OR^{37B}, SR^{37B}, $S(O)R^{37B}$, SO_2R^{37B}, $C(O)R^{37B}$, $CO(O)R^{37B}$, $OC(O)R^{37B}$, $OC(O)OR^{37B}$, NH_2, NHR^{37B}, $N(R^{37B})_2$, $NHC(O)R^{37B}$, $NR^{37B}C(O)R^{37B}$, $NHS(O)_2R^{37B}$, $NR^{37}BS(O)_2R^{37B}$, $NHC(O)OR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)OR^{37B}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{37B}$, $NHC(O)N(R^{37B})_2$, $NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{37B}$, $C(O)N(R^{37B})_2$, 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 e I;

R^{37B} è alchile, alchenile, alchinile, oppure R^{37C};

R^{37C} è fenile, eteroarile, cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile, oppure eterocicloalchenile;

Z^3 è R^{38}, R^{39} oppure R^{40};

R^{38} è fenile, che è non fuso oppure fuso con R^{38A}; R^{38A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{39} è eteroarile, che è non fuso oppure fuso con R^{39A}; R^{39A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{40} è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile, ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{40A}; R^{40A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

in cui le componenti cicliche rappresentate da E^1 e Y^1 insieme, Y^1 e B^1 insieme, A^2 e B^1 insieme, A^2 e D^1 insieme, R^{1A}, R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}, R^4, R^{4A}, R^6, R^8, R^{8A}, R^9, R^{9A} R^{10}, 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^{28}, R^{28A}, R^{29}, R^{29A}, R^{30}, R^{30A}, R^{38}, R^{38A}, R^{39}, R^{39A}, R^{40} e R^{40A} sono indipendentemente non sostituite, sostituite oppure ulteriormente sostituite con uno oppure due oppure tre oppure quattro oppure cinque sostituenti indipendentemente selezionati tra R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, SR^{57}, $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $OC(O)R^{57}$, $OC(O)OR^{57}$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O_)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{57}$, $C(O)NHSO_2R^{57}$, $C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{57}, $SO_2N(R^{57})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{57}$, $C(N)N(R^{57})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br e I;

R^{57A} è spiroalchile oppure eterospiroalchile;

R^{57} è R^{58}, R^{59}, R^{60} oppure R^{61};

R^{58} è fenile, che è non fuso oppure fuso con R^{58A}; R^{58A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{59} è eteroarile, che è non fuso oppure fuso con R^{59A}; R^{59A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{60} è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile, ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{60A}; R^{60A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{61} è alchile, alchenile oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno o due o tre sostituenti indipendentemente selezionati tra R^{62}, OR^{62}, SR^{62}, $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62}, $C(O)R^{62}$, $CO(O)R^{62}$, $OC(O)R^{62}$, $OC(O)OR^{62}$, NH_2, NHR^{62}, $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{62}, $SO_2N(R^{62})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br e I;

R^{62} è R^{63}, R^{64}, R^{65} oppure R^{66};

R^{63} è fenile, che è non fuso oppure fuso con R^{63A}; R^{63A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{64} è eteroarile, che è non fuso oppure fuso con R^{64A}; R^{64A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{65} è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile, ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{65A}; R^{65A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{66} è alchile, alchenile oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno o due o tre sostituenti indipendentemente selezionati tra R^{67}, OR^{67}, SR^{67}, $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67}, $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $OC(O)R^{67}$, $OC(O)OR^{67}$, NH_2, NHR^{67}, $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$,

$C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{67}, $SO_2N(R^{67})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br e I;

R^{67} è alchile, alchenile, alchinile, fenile, eteroarile, cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile;

in cui le componenti cicliche rappresentate da R^{57A}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{63}, R^{64}, R^{65}, e R^{67} sono non sostituite oppure sostituite con uno oppure due oppure tre oppure quattro sostituenti indipendentemente selezionati tra R^{68}, OR^{68}, SR^{68}, $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68}, $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $OC(O)R^{68}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2, NHR^{68}, $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHS0_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, 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 e I;

R^{68} è R^{69}, R^{70}, R^{71} oppure R^{72}.

R^{69} è fenile, che è non fuso oppure fuso con R^{69A}; R^{69A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{70} è eteroarile, che è non fuso oppure fuso con R^{70A}; R^{70A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{71} è cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile, ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{71A}; R^{71A} è benzene, eteroarene, cicloalcano, cicloalchene, eterocicloalcano oppure eterocicloalchene;

R^{72} è alchile, alchenile oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno o due o tre sostituenti indipendentemente selezionati tra R^{73}, OR^{73}, SR^{73}, $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73} $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $OC(O)R^{73}$,

$OC(O)OR^{73}$, NH_2, NHR^{73}, $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{73}, $SO_2N(R^{73})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br e I;

R^{73} è alchile, alchenile oppure alchinile, fenile, eteroarile, cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile oppure eterocicloalchenile; e

in cui le componenti rappresentate da R^{69}, R^{70}, e R^{71} sono non sostituite oppure sostituite con uno oppure due oppure tre oppure quattro sostituenti indipendentemente selezionati tra NH_2, $C(O)NH_2$, C(O)NHOH, SO_2NH_2, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br e I.

2. Composto o il sale terapeuticamente accettabile della rivendicazione 1, in cui

n è 0;

A^1 è N oppure $C(A^2)$;

A^2 è H, F, Br, I, oppure Cl;

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

D^1 è H, F, Br, I, oppure Cl;

E^1 è H; e

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

Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene, eteroarene, oppure eterocicloalchene; e

A^2, D^1, ed e^1 sono ciascuno H;

R^1 è R^4 oppure R^5;

R^4 è cicloalchile oppure eterocicloalchile;

R^5 è alchile oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra R^7, OR^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^7 è R^8, R^9, R^{10} oppure R^{11}.

R^8 è fenile;

R^9 è eteroarile;

R^{10} è cicloalchile, cicloalchenile, oppure eterocicloalchile; ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{10A};

R^{10A} è eteroarene;

R^{11} è alchile, che è non sostituito oppure sostituito con uno oppure due oppure tre di R^{12}, OR^{12} oppure CF_3 indipendentemente selezionati;

R^{12} è R^{14} oppure R^{16};

R^{14} è eteroarile;

R^{16} è alchile;

R^{17} è R^{21};

R^{21} è alchile oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno, o due o tre tra R^{22}, F, Cl, Br oppure I indipendentemente selezionati;

R^{22} è R^{25};

R^{25} è eterocicloalchile;

Z^2 è R^{30};

L^1 è R^{37};

R^{30} è eterocicloalchilene;

R^{37} è R^{37A};

R^{37A} è alchilene;

Z^3 è R^{38}, oppure R^{40}

R^{38} è fenile;

R^{40} è cicloalchile, cicloalchenile, oppure eterocicloalchenile;

in cui le componenti cicliche rappresentate da Y^1 e B^1 insieme, R^4, R^8, R^{10}, R^{25}, R^{30}, R^{38}, e R^{40} sono indipendentemente non sostituiti, sostituiti oppure ulteriormente sostituiti con uno oppure due oppure tre oppure quattro oppure cinque sostituenti indipendentemente selezionati tra R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, SO_2R^{57}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, OH, CN, (O), F, Cl, Br e I;

R^{57A} è spiroalchile, oppure spiroeteroalchile;

R^{57} è R^{58}, R^{60} oppure R^{61};

R^{58} è fenile;

R^{60} è cicloalchile oppure eterocicloalchile;

R^{61} è alchile che è non sostituito oppure sostituito con uno oppure due oppure tre sostituenti indipendentemente selezionati tra R^{62}, OR^{62}, $N(R^{62})_2$, C(O)OH, CN, F, Cl, Br e I;

R^{62} è R^{65} oppure R^{66};

R^{65} è cicloalchile oppure eterocicloalchile;

R^{66} è alchile, che è non sostituito oppure sostituito con OR^{67};

R^{67} è alchile;

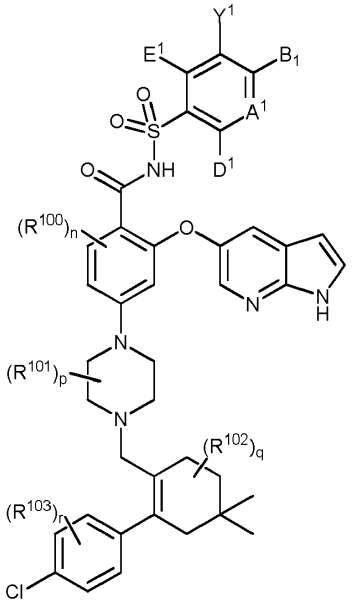
in cui le componenti cicliche rappresentate da R^{57A}, R^{58}, e R^{60} sono non sostituiti oppure sostituiti con uno oppure due oppure tre oppure quattro sostituenti indipendentemente selezionati tra R^{68}, F, Cl, Br e I;

R^{68} è R^{71} oppure R^{72};

R^{71} è eterocicloalchile; e

R^{72} è alchile, che è non sostituito oppure sostituito con uno oppure due F.

3. Composto o il sale terapeuticamente accettabile della rivendicazione 1, in cui il composto ha la formula (III)



(III),

in cui

n, p, r, e q sono ciascuno 0, e R^{100}, R^{101}, R^{102} e R^{103} sono ciascuno assente;

A^1 è N oppure C(A^2);

A^2 è H, F, Br, I, oppure Cl;

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

D^1 è H, F, Br, I, oppure Cl;

E^1 è H; e

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

Y^1 e B^1, insieme agli atomi a cui sono attaccati, sono benzene, eteroarene, oppure eterocicloalchene; e

A^2, D^1, ed e^1 sono ciascuno H;

R^1 è R^4 oppure R^5;

R^4 è cicloalchile oppure eterocicloalchile;

R^5 è alchile oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno o due o tre sostituenti indipendentemente selezionati tra R^7, OR^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br e I;

R^7 è R^8, R^9, R^{10}, oppure R^{11}.

R^8 è fenile;

R^9 è eteroarile;

R^{10} è cicloalchile, cicloalchenile, oppure eterocicloalchile; ciascuno dei quali essendo non fuso oppure fuso con R^{10A};

R^{10A} è eteroarene;

R^{11} è alchile, che è non sostituito oppure sostituito con one oppure due oppure tre sostituenti indipendentemente selezionati tra R^{12}, OR^{12} e CF_3;

R^{12} è R^{14} oppure R^{16};

R^{14} è eteroarile;

R^{16} è alchile;

R^{17} è R^{21};

R^{21} è alchile oppure alchinile, ciascuno dei quali essendo non sostituito oppure sostituito con uno o due o tre sostituenti indipendentemente selezionati tra R^{22}, F, Cl, Br e I;

R^{22} è R^{25};

R^{25} è eterocicloalchile;

in cui le componenti cicliche rappresentate da Y^1 e B^1 insieme, R^4, R^8, R^{10}, e R^{25}, sono indipendentemente non sostituite, sostituite oppure ulteriormente sostituite con uno oppure due oppure tre oppure quattro oppure cinque sostituenti indipendentemente selezionati tra R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, SO_2R^{57}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, OH, CN, (O), F, Cl, Br e I;

R^{57A} è spiroalchile oppure spiroeteroalchile;

R^{57} è R^{58}, R^{60} oppure R^{61};

R^{58} è fenile;

R^{60} è cicloalchile oppure eterocicloalchile;

R^{61} è alchile, che è non sostituito oppure sostituito con uno oppure due oppure tre sostituenti indipendentemente selezionati tra R^{62}, OR^{62}, $N(R^{62})_2$, C(O)OH, CN, F, Cl, Br e I;

R^{62} è R^{65} oppure R^{66};

R^{65} è cicloalchile oppure eterocicloalchile;

R^{66} è alchile, che è non sostituito oppure sostituito con OR^{67};

R^{67} è alchile;

in cui le componenti cicliche rappresentate da R^{57A}, R^{58}, e R^{60} sono non sostituiti oppure sostituiti con uno oppure due oppure tre oppure quattro sostituenti indipendentemente selezionati tra R^{68}, F, Cl, Br e I;

R^{68} è R^{71} oppure R^{72};

R^{71} è eterocicloalchile; e

R^{72} è alchile, che è non sostituito oppure sostituito con uno oppure due F.

4. Composto o il sale terapeuticamente accettabile della rivendicazione 1, che è:

4- {4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4- {4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4- {[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-metossietil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-tetraidro-2H-piran-3-ilmetil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-diossan-2-ilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-tetraidro-2H-piran-3-ilmetil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-(2-naftilsolfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-metossietil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-({4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-diossan-2-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)ammino]fenil{solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2S)-1,4-diossan-2-ilmetossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2R)-1,4-diossan-2-ilmetossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-diossan-2-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-diossan-2-ilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil{piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil{solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-{[3-(amminocarbonil)-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-{[4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-(trifluorometil)fenil]solfonil}benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-({4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)benzammide;

Trans-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil{piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

5-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]ammino}solfonil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)nicotinammide;

N-({5-bromo-6-[(1-metilpiperidin-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(1,4-diossan-2-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-{[5-bromo-6-(1,4-diossan-2-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-5-ciano-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({4-[(1-acetilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({2-cloro-5-fluoro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[2-(2-metossietossi)etil]solfonil}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[2-(2-metossietossi)etil]solfonil}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-bromo-6-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)ammino]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil{piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-cianoetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Cis-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-N-{[4-({4-[bis(ciclopropilmetil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1-metilpiperidin-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(morfolin-3-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1 - il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)ammo]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)ossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-etinil-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]sufonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-osso-3,4-diidrochinazolin-6-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[8-(4-clorofenil)spiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Cis-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[8-(4-clorofenil)spiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[8-(4-clorofenil)spiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

terz-butile 3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]ammino}solfonil)-2-nitrofenossi]metil}morfolin-4-carbossilato;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(morfolin-3-ilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[8-(4-clorofenil)spiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(metilsolfonil)piperidin-4-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-diossidotetraidro-2H-tiopiran-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-cloro-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)ossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-isopropil-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-5-fluoro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;.

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1-morfolin-4-ilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(diciclopropilammino)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-bromo-6-[(4-etilmorfolin-3-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-etilmorfolin-3-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(4-tetraidro-2H-piran-4-ilmorfolin-3-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-diossidotiomorfolin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-{[(4-amminotetraidro-2H-piran-4-il)metil]ammino{-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ammino]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(1S,3R)-3-morfolin-4-ilciclopentil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-morfolin-4-ilciclopentil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(morfolin-2-ilmetil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidrofuran-3-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[cis-3-fluorotetraidro-2H-piran-4-il]piperidin-4-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidro-2H-piran-4-ilazetidin-3-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidrofuran-3-ilazetidin-3-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3R)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((trans-4-idrossicicloesil)metossi)-3-nitrofenilsolfonil)benzammide;

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((cis-4-metossicicloesil)metossi)-3-nitrofenilsolfonil)benzammide;

Cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(ciclopropilammino)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[4-(tetraidro-2H-piran-4-ilammino)cicloesil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morfolin-4-ilcicloesil)ossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metossicicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

terz-butile 4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]ammino}solfonil)-2-nitrofenossi]metil}-4-fluoropiperidina-1-carbossilato;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoropiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[4-(4-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperazin-1-il)cicloesil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}metossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(2-metossietil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-{[(4-acetilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[trans-4-(fluorometil)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2,2-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetraidrofuran-3-ilpiperidin-4-il)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3S)-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-idrossi-2,2-dimetilpropil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(metilsolfonil)piperidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4- {[(1-acetilpiperidin-3-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(metilsolfonil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-3,3-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidin-3-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(metilsolfonil)pirrolidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4- {[(1-acetilpirrolidin-3-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(4-{[(3R)-1-acetilpirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-metossi-2,2-dimetilpropil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1S,3S)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1S,3R)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(1R,3S)-3-idrossiciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-2-ossopiperidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidin-3-il}metil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(1-ossetan-3-ilazetidin-3-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(2-fluoroetil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirro lo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(2S)-4,4-difluoro-1-ossetan-3-ilpirrolidin-2-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(4-tetraidro-2H-piran-4-ilmorfolin-3-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciclobutilmorfolin-3-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(4-tetraidrofuran-3-ilmorfolin-3-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({1-[2-fluoro-l-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}metil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metossibenzil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[3-(trifluorometossi)benzil]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-metossibenzil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(difluorometossi)benzil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-diossaspiro[4.5]dec-8-ilammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-N-[(4-{[4-(acetilammino)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[[(3S)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metossi}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-idrossibenzil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-idrossibenzil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[3-(difluorometossi)benzil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[cis-3-morfolin-4-ilciclopentil]metil}ammino)-3-nitrofenil] solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(metilsolfonil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-ossetan-3-ilpiperidin-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-tetraidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-tetraidrofuran-3-ilpiperidin-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-fluoro-1-(metilsolfonil)piperidin-4-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3R)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-idrossicicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[3-(dimetilammino)propossi]benzil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(2-morfolin-4-iletossi)benzil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(*E*)-4-idrossi-1-adamantil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(*Z*)-4-idrossi-1-adamantil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({4-[(1S,4S)-biciclo[2.2.1]ept-5-en-2-ilmetossi]-3-nitrofenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metil-5-ossopirrolidin-3-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-diidrossibiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1R,4R,5S,6R)-5,6-diidrossibiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3-ossocicloesil)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloesa-1,3-dien-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(3S)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-N-({5-cloro-6-[(4-metossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Cis-N-({5-cloro-6-[(4-metossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-ossetan-3-ilpirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({4-[2-(2-metossietossi)etil]morfolin-2-il}metil)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(cianometil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

(2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]metil}morfolin-4-il)acido acetico;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[4-(ossetan-3-il)morfolin-2-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-(metilsolfonil)-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metiltetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil} solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

etile 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil} -2-nitrofenil)piperazina-1-carbossilato;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-1-(ossetan-3-il)pirrolidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ammino}-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-isopropilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({4-[(1-terz-butilpiperidin-4-il)ammino]-3-nitrofenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(2-metossietil)piperidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[1-(cianometil)piperidin-3-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metossi]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ammino}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

terz-butile 4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]piperazina-1-carbossilato;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({3-(pentafluoro-λ^6-solfanil)-4-[(tetraidro-2*H*-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metossitetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ossi} -3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[4-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3R)-tetraidrofuran-3-ilammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4,4-difluorocicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({4-[(-terz-butilpiperidin-4-il)ammino]-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-({[4-(ossetan-3-il)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-[(trifluorometil)solfonil]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metil]ammino}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)ammino]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(2R)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-nuoro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[3-idrossi-2-(idrossimetil)-2-metilpropossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(1,3-dinuoropropan-2-il)morfolin-2-il]metil}ammo)-3-nitrofenil]solfonil-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(cianometil)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-metossietossi)etil]pirrolidin-3-il}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-3-il]ammino} -3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[1-(ossetan-3-il)azetidin-3-il]ammino}fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(cianometil)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6- {[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]ossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(cianometil)pirrolidin-3-il]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-metossipiperidin-1-il}-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-metossipiperidin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(N,N-dimetilglicil)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-({4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]-3-(trifluorometil)fenil}solfonil)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]ossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[2-(tetraidrofuran-3-ilossi)etossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-cianocicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[2-(tetraidro-2H-piran-4-il)etossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(3-furilmetossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-4-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-ciano-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorocicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[6-{[1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metossi}-5-(trifluorometil)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-cloro-6-[2-(tetraidrofuran-2-il)etossi]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}-3-metilpiperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[3-(ciclopropilammino)propil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-{[5-cloro-6-(2-metossietossi)piridin-3-il]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-fluoro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[1-(metossiacetil)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloesil]metil}piperidin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-{[6-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]solfonil}benzammide;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-idrossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(trans-4-metossicicloesil)metossi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(cis-4-metossicicloesil)metossi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(4,4-difluoro-1-idrossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[trans-4-(morfolin-4-il)cicloesil]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(1,3-tiazol-5-ilmetil)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-4-[(trans-4-idrossicicloesil)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-cloro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]-3-(trifluorometil)fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(2,2,2-trifluoroetil)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3,5-difluoro-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclopropil(ossetan-3-il)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[1-(1-metil-L-prolil)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3,4-difluoro-5-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-N-{[3-cloro-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

metile 2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]metil}morfolin-4-carbossilato;

2- {[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)ammino]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(metilsolfonil)morfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil] solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-[ciclobutil(ciclopropil)ammino]propil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorocicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-cloro-4-(tetraidrofuran-3-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorocicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-idrossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-(ossetan-3-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil} piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2R)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil{-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil} piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-{[5-cloro-6-({4-[ciclopropil(ossetan-3-il)ammino]cicloesil}metossi)piridin-3-il]solfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-4-[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metossi]fenil}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(3-cloro-4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}fenil)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

2-{[(2-cloro-4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}fenil)ammino]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide;

(2S)-2-{[(3-cloro-5-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil} piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil} piridin-2-il)ossi]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide;

N-[(5-cloro-6-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]ammino}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

2-1[(3-cloro-5-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil} piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}piridin-2-il)ammino]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carbossammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil} piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-idrossi-5-metilbiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(2-cianoetil)(ciclopropil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetossi)piridin-3-il]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-idrossi-5-metilbiciclo[2.2.1]ept-2-il]metossi{piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-[(5-cloro-6-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-4-(4-{[5-(4-clorofenil)spiro[2.5]ott-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)cicloesil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(2,2-difluorociclopropil)ammino]cicloesil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-idrossicicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-(2-ossaspiro[3.5]non-7-ilmetossi)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-bis(fluorometil)cicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metossi]-3-nitrofenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(trans-1-fluoro-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]piridin-3-il}solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-ciano-4-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi{fenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-etil-4-idrossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(cis-4-etil-4-idrossicicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-(metossimetil)-5-metilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(2S)-4-(ossetan-3-il)morfolin-2-il]metil}ammino)fenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-({3-cloro-4-[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metossi]fenil{solfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({4-[(2-cianoetil)(ciclopropil)ammino]-1-fluorocicloesil}metossi)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-nitro-6-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]piridin-3-il}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(2-ossaspiro[3.5]non-7-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciano-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)-N-{[3-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il]solfonil}benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(6-{[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-5-nitropiridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-ciano-6-{[4-fluoro-1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzoil]solfamoil}-2-nitrofenil)morfolin-4-carbossammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(metossimetil)cicloesil]metil}ammino)-3-nitrofenil]solfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-cloro-6-{[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]metossi}piridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(6-{[(cis-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-5-nitropiridin-3-il)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-metossi-5-metilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-metossi-5-metilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide; o un loro sale terapeuticamente accettabile.

5. Composto o il sale terapeuticamente accettabile della rivendicazione 1, che è 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide o un loro sale terapeuticamente accettabile.

6. Composto o il sale terapeuticamente accettabile della rivendicazione 1, che è 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-idrossi-4-metilcicloesil)metil]ammino}-3-nitrofenil)solfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide o un loro sale terapeuticamente accettabile.

7. Composto o il sale terapeuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6 per uso nel trattare cancro alla vescica, cancro al cervello, cancro al seno, cancro al midollo spinale, cancro cervicale, leucemia linfocitica cronica, cancro colorettale, cancro esofageo, cancro epatocellulare, leucemia linfoblastica, linfoma follicolare, una malignità linfoide con origine da cellule T o da cellule B, melanoma, leucemia mielogena, cancro orale, cancro ovarico, cancro al polmone non a piccole cellule, mieloma, cancro alla prostata, cancro al polmone a piccole cellule oppure cancro alla milza in un paziente.

8. Composizione farmaceutica comprendente un eccipiente e il composto o il sale terapeuticamente accettabile di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6.

9. Composto o il sale terapeuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6 per uso come medicamento.